

Aus: Abteilung für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin
Dir. Arzt: Prof Dr.Dr. Herbert H a r n i s c h

GEWEBEGÄNGIGKEIT VON ANTIBIOTIKA
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON
WEICHTEILEN DER MUNDHÖHLE

Inaugural — Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Werner P l a t z
aus Berlin

Berlin 1975

Aus: Abteilung für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin
Dir. Arzt: Prof Dr.Dr. Herbert H a r n i s c h

GEWEBEGÄNGIGKEIT VON ANTIBIOTIKA
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON
WEICHTEILEN DER MUNDHÖHLE

Inaugural — Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Werner P l a t z
aus Berlin

Berlin 1975

Referent: Prof. Dr. Dr. Joachim G a b k a

Korreferent: Prof. Dr. Reinhard B a e t h k e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.1.1975

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Auswahl der Patienten

2.2 Klinischer Versuch

2.3 Verarbeitung des Untersuchungsmaterials

2.4 Bestimmung der Antibiotikumkonzentration in Tonsillen und Serum

3. ERGEBNISSE

3.0 Statistische Analyse der Ergebnisse

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATUR

Referent: Prof. Dr. Dr. Joachim G a b k a

Korreferent: Prof. Dr. Reinhard B a e t h k e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.1.1975

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Auswahl der Patienten

2.2 Klinischer Versuch

2.3 Verarbeitung des Untersuchungsmaterials

2.4 Bestimmung der Antibiotikumkonzentration in Tonsillen und Serum

3. ERGEBNISSE

3.0 Statistische Analyse der Ergebnisse

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATUR

1. EINLEITUNG

Zur Behandlung von Infektionen mit Antibiotika sind ausreichende Konzentrationen nicht nur im Serum notwendig. Die Wirksamkeit antibiotischer Substanzen sollte vor allem im Gewebe, also am Ort der Infektion, ermittelt werden (CRONE - MÜNZEBROCK und NABERT - BOCK, 1964; LINDNER, RUDAS und SPITZY, 1962; LINZENMEIER et al., 1968; MARSHALL und STRAWITZ, 1957; NAUMANN, 1963; TRUSS et al., 1971; WEINGÄRTNER, 1954; WYSOCKI, 1970).

Hohe Serum- und Gewebespiegel sichern eine maximale therapeutische Wirkung (TOSUNER, 1967).

BRUMFITT et al. (1964) fordern, daß die Konzentration des Chemotherapeutikums im Gewebe die mittlere wachstumshemmende Konzentration übersteigen muß, wenn die Behandlung von Erfolg sein soll.

Den therapeutischen Konzentrationen im Gewebe unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen messen KUEMMERLE und CONTZEN (1962) große Bedeutung bei, da nur diese Konzentrationen einen Aussagewert für die therapeutische Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums in Klinik und Praxis haben.

Nach der chemotherapeutischen Formel von NAUMANN (1963) ist neben der minimalen Hemmkonzentration des Erregers „in vitro“ die erreichbare Konzentration „in vivo“ der entscheidende Parameter. Unter der Bezeichnung „in vivo“ wird zwar meist der Blutspiegel verstanden, doch ist nach HIERHOLZER et al. (1966) allein aufgrund der Höhe der Serumspiegel keine schlüssige Aussage über antibakteriell wirksame Titer im peripheren Gewebe möglich.

Über die Gewebespiegel der Antibiotika ist sehr viel weniger bekannt als über die Serumkonzentrationen. Oft wird angenommen, daß die Gewebespiegel nicht wesentlich niedriger als die Serumspiegel liegen oder gar gleich hoch sind. Diese Annahme ist nicht

immer richtig. So können Antibiotikaspiegel zum Beispiel im Nierenparenchym sehr viel höher liegen als im Serum. Durch Diffusion aus den Tubuli können Gewebespiegel theoretisch sehr viel höher als die Serumspiegel sein (BRUMFITT et al., 1964).

Auch WEINGÄRTNER (1954) stellt fest, daß sich Blut- und Gewebespiegel in keiner Weise decken.

Die Frage der Gewebespiegel hat bisher nur geringes Interesse gefunden, obwohl eine Wirkung der Substanz in dem erkrankten Gewebe notwendig ist (WEINGÄRTNER, 1954).

Zweifellos ist die Bestimmung in den Geweben problematischer und praktisch nur im Tierversuch systematisch durchführbar (HÖFFLER, NEBE und WIETHOFF, 1972).

Gewebespiegeluntersuchungen beim Tier sind jedoch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse im menschlichen Organismus übertragbar.

Eine Möglichkeit, Gewebespiegel verschiedener Organe des Menschen zu bestimmen bietet die Untersuchung von Operationsmaterial. (AUHAGEN et al., 1962a; CRONE - MÜNZEBROCK und NABERT - BOCK, 1964; HIERHOLZER et al., 1966; KUEMMERLE und CONTZEN, 1962; LINZENMEIER et al., 1968; MÖSSNER et al., 1965; SPITTEL et al., 1959; TRUSS et al., 1971; WEINGÄRTNER, 1954; WEINGÄRTNER et al., 1968; WY SOCKI und WALL-HÄUSSER, 1970; WY SOCKI, 1970).

Die antibiotische Behandlung der Streptokokken-Angina, die Therapie einer chronischen Tonsillitis, als einen schwer zugänglichen Infekt (MARGET und TOSBERG, 1963), die Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers, die Antibiotikaprophylaxe bei Tonsillektomien und die Tonsillektomie selbst im Sinne einer Fokalsanierung interessieren sowohl den Internisten, den Pädiater als auch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt.

Besonders tangiert wird der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurg, da in diesem Bereich eine gezielte antibiotische Therapie zur Siche-

rung eines operativen Eingriffes (Transplantation) unerlässlich ist.

Die Kenntnis über die Gewebegängigkeit von Antibiotika, die zur Bekämpfung von Infektionen in der Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie eingesetzt werden, ist deshalb von großem Interesse.

GABKA (1968; 1969a; 1969b; 1970) stellt fest, daß zu den Haupterregern in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie Streptokokken und Pneumokokken zählen, während Staphylokokken und andere Erreger in der Minderzahl sind.

Bemerkenswert ist dabei auch nach GABKA (1969a; 1970) die unterschiedliche Verteilung der Erreger in der allgemeinen Chirurgie und in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (Tabelle 9).

Während die Penicilline als Antibiotika der Wahl in der zahnärztlichen Chirurgie eine Wirkung auf die in diesem Bereich so wichtigen Streptokokkenstämme entfalten, bieten Spezialantibiotika, wie das Lincomycin Vorteile wegen der Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken (GABKA und HARNISCH, 1973).

Für eine experimentelle Studie zur Ermittlung der Antibiotika-Konzentration in Weichteilen der Mundhöhle, besonders in den Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae) als einem vergleichbaren Operationsgut, wurden deshalb Penicillin G (Benzyl-Penicillin) ausgewählt, dem aufgrund der oben beschriebenen Erregerverteilung nach wie vor eine große Bedeutung in der Behandlung odontogener Erkrankungen zukommt (GABKA, 1968).

Weiterhin wurden Ampicillin, wegen der Wirksamkeit auch im gramnegativen Sektor (ROLINSON und SUTHERLAND, 1973) und Lincomycin ausgewählt, dem auch von SIEGENTHALER et al. (1970) eine Wirksamkeit in der Oto-Rhinologie zugesprochen wird.

2. MATERIAL UND METHODIK

Vor der Tonsillektomie (TE) wurde je fünf Patienten Penicillin G, Ampicillin oder Lincomycin parenteral appliziert.

In den entnommenen Tonsillen wurden die Gewebekonzentrationen der Antibiotika bestimmt und die zugehörigen Serumwerte ermittelt.

2.1. Auswahl der Patienten i)

Die Patienten wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:
a) Alter: Bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen ist die Involution lymphatischen Gewebes noch nicht abgeschlossen (BOENNINGHAUS, 1970). Um vergleichbares Gewebe zu erhalten wurde deshalb das Mindestalter der Probanden auf zehn Jahre festgelegt.

b) Indikation zur TE: Für die beabsichtigte Untersuchung wurden nur Patienten mit einer Tonsillitis chronica bzw. einer rezidivierenden Tonsillitis ausgewählt. Patienten mit anderen Indikationen zur TE (z.B. hyperplastische Tonsillen, Tumoren u.a.) kamen nicht in Betracht. Nach dem klinischen Befund kann somit in allen Fällen ein chronisch entzündliches Gewebe angenommen werden.

c) Allergische Anamnese, Leber- und Nierenfunktion: Durch eine detaillierte anamnestische Erhebung (WERNER und RUPPERT, 1968) sollte für Patienten, die Penicillin G oder Ampicillin be-

Herrn Professor Dr. Dr. J. GABKA, Oberarzt der Abteilung für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Städt. Rudolf-Virchow-Krchs., Berlin (Dir. Arzt. Professor Dr. Dr. H. HARNISCH) und Herrn Professor Dr. D. PELLNITZ, Chefarzt der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krchs., Berlin, danke ich für die freundliche Überlassung von Untersuchungsmaterialien.

kamen, die Gefahr einer allergischen Reaktion vermindert werden. Patienten mit allergischer Diathese wurden ausgeschlossen. Weitere Kriterien für die Auswahl der Patienten waren eine klinisch nicht erkennbare Einschränkung der Leber- und der Nierenfunktion. Bei einer Funktionseinschränkung der Leber, etwa durch chronische oder virusbedingte Hepatitis oder Leberzirrhose, kommt es sonst zu einer Verlängerung der Serum-Halbwertszeit für Lincomycin (WALTER und HEILMEYER, 1969). Eine Störung der Nierenfunktion bringt für Penicillin G und Ampicillin eine Verzögerung der Elimination mit sich (BRASS und HEINTZ, 1968; HEINTZ und BRASS, 1968; HÖFFLER, STEGEMANN und SCHELER, 1966; HÖFFLER, 1969).

Prämedikation: Tonsillektomien sollen unter Antibiotikaschutz vorgenommen werden (MARGET und KIENITZ, 1964; SCHETTLER, 1972; SIMON und STILLE, 1970). So wird in der Klinik üblicherweise einen Tag vor der TE ein Antibiotikum gegeben, oft Clemizol-Penicillin G oder Benzathin-Penicillin G; diese prophylaktische Gabe unterblieb, so daß die ausgewählten Patienten mindestens 24 Stunden vor der TE kein Antibiotikum bekamen. Damit wurde eine sonst möglicherweise auftretende kumulative Addition ausgeschaltet.

Präoperativ wurden neben den beschriebenen Substanzen lediglich Medikamente zur Narkosevorbereitung gegeben.

2.2. Klinischer Versuch

Applikationszeitpunkt der Antibiotika vor TE: Es war vorgesehen, die Antibiotika entsprechend den zu erwartenden Serumspitzenkonzentrationen, bei Penicillin G ca. 10 Minuten vor der TE (SIMON, VOCK und MALERCZYK, 1971), bei Ampicillin ca. 30 Minuten (NAUMANN, 1965b) und bei Lincomycin ca. 60 Minuten (McCALL, STEIGBIGEL und FINLAND, 1967; WALTER und HEILMEYER, 1969) vorher, zu injizieren.

Durch die Narkosevorbereitung und das Operationsprogramm ver-

schoben sich diese Zeitpunkte in einzelnen Fällen, was im Hinblick auf den angestrebten Vergleich jedoch nicht von Bedeutung ist, da weniger die absolute Höhe der Werte als vielmehr die Relation von Gewebespiegel/Serumspiegel relevant ist.

Da unbekannt war, in welchem Maße eine Diffusion in die Tonsillen erfolgt, wurde durch die zeitliche Projektion lediglich versucht, die unterste Nachweisgrenze (s. dort) möglichst zu übertreffen, besonders da vermutet werden konnte, daß in chronisch entzündlichem Gewebe a priori geringere Konzentrationen zu erreichen sein werden als in gesundem Gewebe (HIERHOLZER et al., 1966; LINZEN-MEIER et al., 1968; TRUSS et al., 1971).

Applikation: Alle Substanzen wurden intravenös injiziert. Von jeder Substanz wurde ein bestimmtes Präparat und von diesem stets Ampullen mit der gleichen Chargen-Nummer verwendet.

Die Auflösung der Trockensubstanzen erfolgte erst kurz vor der Injektion.

Je fünf Patienten wurden mit 1 Mega IE Penicillin G, 500 mg Ampicillin und 600 mg Lincomycin behandelt.

Tonsillektomie: Die Angaben des Zeitpunktes der Tonsillenentnahme bezogen sich auf den Moment des Zuschnürens der Tonsillenschlinge.

2.3. Verarbeitung des Untersuchungsmaterials i)

Serum: Es wurde darauf geachtet, daß für die Blutentnahme zur

i) Für die Möglichkeit einen Teil der labortechnischen Versuche im Institut für Hygiene, Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Freien Universität Berlin (Dir.: Professor Dr. B. SCHMIDT) durchführen zu können, sowie für die wertvollen Hinweise zur Methodik bin ich Herrn Professor Dr. K. GROSSGEBAUER und Herrn Professor Dr. W. D. KAMPF zu Dank verpflichtet.

Bestimmung des Antibiotikagehaltes ein anderer Arm als der zur Injektion der Substanz genommen wurde.

Falls eine intravenöse Tropfinfusion angelegt worden war (während der Intubationsnarkose), wurde nach Abnahme des Tropfes der erste Teil des entnommenen Blutes (10 ml) verworfen und es wurden erst die nächsten 10 ml zur Gewinnung des Serums verwertet, obwohl auch durch diese Methode ein sicherer Ausschluß von Störfaktoren nicht erreicht werden kann, da durch eine Transfusion eine Verdünnung der Körperflüssigkeit erfolgt (AUHAGEN et al., 1962a; WYSOCKI, 1970).

Das entnommene Plasma wurde für 10 Minuten bei 3 500 U/min zentrifugiert (App. v. Martin Christ, Osterode, Harz), das Serum mit sterilen Pipetten abpipettiert.

Bis zur Weiterverarbeitung wurde es in Portionen zu höchstens 1 ml in Spezial-Plastik-Vertiefungen gefüllt, mit Tesafilm zugeklebt und signiert und bei -20°C tiefgefroren.

Tonsillen: Die Tonsillen wurden zunächst 5mal kräftig mit Aq. bid. ster. abgespült und dann mit sterilen Tupfern abgetupft, um makroskopisch sichtbares Blut zu entfernen.

Dann wurden die Tonsillen einzeln gewogen und mit sterilen Einmalskalpellen zerkleinert. Hierauf wurden die Tonsillen mit Phosphatpuffer im Verhältnis der Gewichtsteile 1:2 versetzt. Der pH-Wert der Pufferlösungen entsprach dem Wirkungsoptimum der Substanzen (ROLINSON und SUTHERLAND, 1973; WALTER und HEILMEYER, 1969):

Penicillin G	pH 5,5
Ampicillin	pH 6,0
Lincomycin	pH 8,0

Anschließend erfolgte Homogenisierung im Ultra-Turrax bei 24 000 U/min (App. v. Jancke und Kunkel KG).

Für jede Tonsille wurde ein steriler Turrax-Stab verwendet.

Die Tonsillen wurden in starkwandigen Reagensgläsern (RG) 2 Minuten lang homogenisiert. Die RG befanden sich zur Kühlung in einem Becherglas mit Eisstücken. Nach jeweils einer halben Minute wurde für die gleiche Zeit eine Pause eingelegt, um zusätzlich eine Erwärmung zu mindern.

Das Homogenat wurde wie das Serum zunächst portionsweise (1 ml) in Plastik-Vertiefungen gefüllt, zugeklebt, signiert und ebenfalls bei -20°C tiefgefroren.

2.4 Bestimmung der Antibiotikumkonzentration in Tonsillen und Serum i)

Die Bestimmung der Gewebe- und Serumspiegel von Penicillin G, Ampicillin und Lincomycin erfolgte durch ein mikrobiologisches Verfahren, den sogenannten Plattenlochtest (Agar-Diffusionsverfahren) (BURNETT und SUTHERLAND, 1970; SUTHERLAND, 1968).

Für die durchgeführten Bestimmungen wurde Base-Agar (Oxoid) verwendet, der auf $45 - 50^{\circ}\text{C}$ abgekühlt war. Dann erfolgte eine Impfung des Agars mit einer Kultur des Testkeimes. Als Testkeim diente für Penicillin G- und Ampicillin-Bestimmungen eine Sporensuspension von *Bacillus subtilis* ATCC 6633, für Lincomycin *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Die Sporensuspension von ATCC 6633 wurde durch Abspülen einer 14 Tage alten Kultur in ein Gefäß mit 150 ml Aq. dest. gewonnen. Die Suspension wurde dann durch sterile Glaswolle gefiltert und 20 Minuten bei 70°C erhitzt. Die Aufbewahrung erfolgte bei 4°C . Zur Bestimmung der Penicillinspiegel ist ein 0,1-0,5 %iges

i) Mein herzlicher Dank gilt hier Herrn Professor Dr. D. HÖFFLER, I. Medizinische Klinik und Poliklinik (Dir.: Professor Dr. H. P. WOLFF) der Johannes-Gutenberg Universität, Mainz, für die Unterstützung bei der Bestimmung der Gewebe- und Serumspiegel.

Inokulum wirksam.

Von *Sarcina lutea* ATCC 9341 wurden 5 ml der Kultur zu 500 ml Agar gegeben (SUTHERLAND, 1968).

Der Agar wurde dann in flache, rechteckige, autoklavierbare Platten (Abbildung 1) gegossen, um eine Schichtdicke von 4 mm zu erhalten. Mit einem scharfen Stahlrohr (Durchmesser: 0,9 mm) wurden Agar-Stückchen ausgestanzt und mit einer Lanzette oder breiten Nadel herausgehoben (HÖFFLER, 1969).

Für jede Probe standen zwischen 2 und 7 Löcher zur Verfügung und auf jeder Platte lief eine Standardreihe mit 7 Konzentrationen mit. Die Konzentrationen betrugen für

Penicillin G:

0,156; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 IE/ml,

für Ampicillin:

0,156; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 mcg/ml,

und für Lincomycin:

1,25; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 40,0; 80,0 mcg/ml.

Für Serum-Bestimmungen empfiehlt SUTHERLAND (1968) für die Standardlösung eine Verdünnung möglichst nur mit Human-Serum vorzunehmen.

Die Beschickung der Löcher mit dem Untersuchungsmaterial wurde mit einer Dosierspritze vorgenommen, die 0,1 ml faßt. Die Schwankungsbreite dieser Spritze beträgt nach HÖFFLER (1969) weniger als 2%.

Eine Verdünnung der Untersuchungsproben erfolgte lediglich bei den Homogenaten, wie oben beschrieben.

Zur Bestimmung der Gewebekonzentration wurden für den Standard Tonsillenhomogenate unbehandelter Patienten verwendet, die nach dem gleichen Verfahren, wie oben beschrieben, entnommen und aufgearbeitet wurden.

Dann wurden die Platten für 18 Stunden im Inkubator bebrütet. Die Ablesung der Hemmhofzonen erfolgte mit einem Spezialgerät (Abbildung 2).

Für die Beziehung zwischen Hemmhofgröße und der Antibiotikumkonzentration wurde die beste Exponentialfunktion durch einen Computer ermittelt. i)

Für Gewebe- und Serumproben konnten 183 Einzelbestimmungen durchgeführt werden.

HÖFFLER (1969) hat auf mögliche Fehlerquellen dieser Methode hingewiesen, deren Kenntnis für vergleichende Untersuchungen unerlässlich ist. Die Zusammensetzung des Standards bezeichnet HÖFFLER (1969) als die größte Fehlerquelle. Eine Verdünnung des Standards zum Beispiel mit käuflichen Human-Seren kann zu erheblichen Abweichungen führen. Auch sollten die gewonnenen Proben innerhalb von 2 Stunden tiefgefroren oder verarbeitet werden, da sonst spontane Konzentrationsabfälle auftreten können.

LYNN (1970; 1971; 1973) berichtet, daß durch Tiefkühlung bei -20°C sowohl die Polymerisation als auch die Zersetzung von Penicillinen verzögert wird. Natrium- und Kalium-Benzylpenicillinlösungen in Pufferlösung, pH 6,85 und in Konzentrationen zwischen 1 und 10% verlieren weniger als 1% ihrer anfänglichen Wirksamkeit, wenn sie bei -20°C einen Monat lang gelagert werden.

Bei Raumtemperatur dagegen verliert Benzylpenicillin in 24 Stunden schon ca. 10% der Wirksamkeit.

Für Ampicillin-Natrium kann erwartet werden, daß eine Lösung

i) Die mathematischen Berechnungen hierzu wurden dankenswerter Weise von Frau Dipl.-Math. D. MÜLLER, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Dir.: Professor Dr. Dr. S. KOLLER) der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, vorgenommen.

von 500 mg in 1,5 ml Aq. dest. innerhalb von 6 Stunden bei 5° C bis 20% ihrer Wirksamkeit verliert. In 5%iger Dextrose-Lösung würde der Aktivitätsverlust bereits nach 4 Stunden 10% betragen.

Da der von HÖFFLER (1969) beschriebene spontane Konzentrationsabfall auch durch mehrmaliges Auftauen erfolgen kann, wurden Spezial-Plastik-Vertiefungen zum Einfüllen der Proben (1 ml) benutzt. Die Vertiefungen konnte man einzeln aus den Platten heraus-schneiden, wodurch ein Auftauen der übrigen Proben vermieden wurde.



Abb. 1 Autoklavierbare Platte mit Standardreihe und Testsubstanzen nach 18stündiger Bebrütung



Abb. 2: Spezialgerät zum Ablesen der Hemmhofzonen

Foto: R. KLEINHEMPEL, Hamburg

Die Tabellen 1 - 3 enthalten eine kurze Beschreibung der mit Penicillin G, Ampicillin und Lincomycin behandelten Patienten, Diagnose, Tonsillenbefund (Größe, Oberfläche, Exprimat und Luxierbarkeit) und die Methode der Narkose unter welcher die Tonsillektomie ausgeführt wurde.

Zeichenerklärung zu den Tabellen 1 - 3:

F—NR	=	Fortlaufende Nummer
G	=	Geschlecht
IN	=	Initialen der Patienten
ITN	=	Intubationsnarkose
J	=	Alter in Jahren
KG	=	Körpergewicht in Kilogramm
LA	=	Lokalanästhesie
M	=	Männlich
NA	=	Narkoseart
W	=	Weiblich

F-NR	IN	J G	KG	Beschreibung der Tonsillen	Diagnose	NA
1	M.B.	10 W	37,5	mittelgroße, vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: mäßig	chron. Tonsil- litis	LA
2	M.L.	12 W	49,0	kleine, reizloze, vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: schlecht (Kieferwinkel-LK tastbar)	chron. Tonsil- litis	LA
3	E.E.	11 W	40,0	mittelgroße, reizlose, nicht vernarbte, wenig zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: mäßig	chron. Tonsil- litis	ITN
4	G.T.	12 M	39,0	mittelgroße, gerötete, nicht vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: gut	chron. Tonsil- litis	ITN
5	S.A.	12 W	44,0	große, reizlose, nicht vernarbte, wenig zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: mäßig	chron. Tonsil- litis	ITN

Tab. 1: Tabellarische Fallbeschreibung von Patienten, denen vor der Tonsillektomie 1 Mega IE Penicillin G intravenös verabreicht wurde

F-NR	IN	J G	KG	Beschreibung der Tonsillen	Diagnose	NA
6	M.M.	31 M	75,0	kleine, gerötete, vernarbte, stark zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: schlecht	chron. Tonsillitis	LA
7	E.L.	11 W	47,7	mittelgroße, reizlose, vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: schlecht	chron. Tonsillitis	ITN
8	S.D.	15 M	56,0	sehr große, gerötete, nicht vernarbte, stark zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: mäßig (Kieferwinkel-LK tastbar)	chron. Tonsillitis	LA
9	D.B.	13 W	45,0	mittelgroße, gerötete, vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: schlecht	chron. Tonsillitis	LA
10	B.F.	22 M	27,0	kleine, reizlose, vernarbte, wenig zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: schlecht	chron. Tonsillitis	LA

Tab. 2: Tabellarische Fallbeschreibung von Patienten, denen vor der Tonsillektomie 500 mg Ampicillin intravenös verabreicht wurde

F-NR	IN	J G	KG	Beschreibung der Tonsillen	Diagnose	NA
11	W.J.	21 M	89,0	mittelgroße, reizlose, vernarbte, nicht zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: mäßig	rezidivierende Tonsillitis	LA
2	S.V.	22 M	67,0	große, reizlose, vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: mäßig	chron. Tonsillitis	LA
13	D.B.	27 M	80,0	große, reizlose, nicht vernarbte, stark zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: schlecht	chron. Tonsillitis	LA
14	U.A.	16 M	60,0	sehr große, reizlose, nicht vernarbte, stark zerklüftete T. Exprimat: neg. Luxierbarkeit: mäßig (Kieferwinkel-LK tastbar)	chron. Tonsillitis	LA
15	K.K.	23 W	57,1	mittelgroße, reizlose, z.T. stark vernarbte, zerklüftete T. Exprimat: pos. Luxierbarkeit: mäßig	chron. Tonsillitis	LA

Tab. 3: Tabellarische Fallbeschreibung von Patienten, denen vor der Tonsillektomie 600 mg Lincomycin intravenös verabreicht wurde

3. ERGEBNISSE

Die Gewichte der Tonsillen im Gramm sowie die Zeitdifferenzen in Minuten zwischen Antibiotikungabe und Tonsillen- und Serumentnahme nach Applikation der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 5 zeigt die ermittelten Einzelwerte (x_i) der Gewebe- und Serumkonzentrationen für Penicillin G, Tabelle 6 für Ampicillin und Tabelle 7 für Lincomycin mit den errechneten Standardabweichungen (s), den Mittelwerten ($\bar{m}$) und den Standardabweichungen der Mittelwerte (s_m).

Um einen besseren Vergleich zu ermöglichen, wird für Penicillin G statt der Dimension „IE“ die Gewichtsangabe in mcg/g bzw. mcg/ml gewählt. Die Umrechnung der ermittelten Werte erfolgt, unter der Voraussetzung, daß 1 IE reines Penicillin G-Natrium 0,5988 mcg entspricht, durch Multiplikation mit dem für klinische Dosierungsangaben üblichen Faktor 0,6 (WALTER und HEILMEYER, 1969).

Entsprechend den unterschiedlichen Zeiten der Antibiotikungabe und der Entnahme von Tonsillen und Serum finden sich unterschiedlich hohe Gewebe- und Serumspiegel.

Für TI, fortlaufende Nummer 3 (Tabelle 5), kann keine Aktivität nachgewiesen werden. Es wird angenommen, daß die Konzentration an Penicillin G in dieser Tonsille unterhalb der Erfassungsgrenze von 0,0936 mcg/g liegt. Der Gewebespiegel in der rechten Tonsille der gleichen Patientin (E.E.) weist mit 0,50 mcg/g ($\bar{m}$) den niedrigsten Wert auf.

Die ermittelten Gewebe- und Serumkonzentrationen werden in Abbildung 3 a - c grafisch dargestellt.

Durch Bildung des Quotienten aus Gewebespiegel-Mittelwert und dem zugehörigen Serum-Mittelwert errechnet sich für jede Tonsille der Verteilungsquotient (VQ).

Eine Gegenüberstellung der errechneten Verteilungsquotienten in Abhängigkeit von der Zeit erfolgt für Penicillin G in Abbildung 4, für Ampicillin in Abbildung 6 und für Lincomycin in Abbildung 8.

Um einen Eindruck von der absoluten Höhe der Gewebespiegel im Vergleich zu den minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der häufigsten grampositiven Erreger zu bekommen, werden die gefundenen Mittelwerte im halblogarithmischen System aufgetragen und die Werte der minimalen Hemmkonzentrationen im gleichen Maßstab eingezeichnet (Abbildung 5, 7, 9). Diese synoptische Darstellung gibt einen therapeutischen Hinweis, da sichtbar wird, wann die Höhe des Gewebespiegels von Penicillin G, Ampicillin oder Lincomycin über den betreffenden MHK-Werten der einzelnen Erreger liegt und damit antibakteriell wirksam ist.

Die Mittelwerte der Verteilungsquotienten mit Standardabweichung, errechnet aus den Tabellen 5 - 7, sind für die untersuchten Antibiotika in Abbildung 10 grafisch dargestellt. Der mittlere Gewebespiegel beträgt danach für Penicillin G 43%, für Ampicillin 26% und für Lincomycin 87% des Serumspiegels.

3.0 Statistische Analyse der Ergebnisse i)

Die Aussage: Gewebespiegel signifikant kleiner als Serumspiegel -- läßt sich durch Zeichentest (Sign-Test) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% für Penicillin G und Ampicillin sichern (Abbildung 11, 12, 14, 15). Für Lincomycin kann diese Aussage nicht statistisch gesichert werden (Abbildung 13, 16).

i) Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde durch die freundliche Beratung von Herrn Professor Dr. Dr. G. FUCHS vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin (Dir.: Professor Dr. Dr. G. FUCHS) ermöglicht, dem ich an dieser Stelle meinen Dank sage.

Durch Regressionsanalyse (Tabelle 8) wird für Penicillin G und Ampicillin mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% eine Abhängigkeit der Höhe des Gewebespiegels von der Höhe des Serumspeiegels nachgewiesen. Bei einem Signifikanzniveau von 1% müßte der Korrelationskoeffizient (r) für Lincomycin mindestens den Wert 0,7646 erreichen. Tatsächlich beträgt der errechnete Wert für r von Lincomycin nur 0,5222. Auch unter Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% müßte r noch mindestens 0,6319 betragen (CAVALLI-SFORZA, 1969; GEIGY, 1968). Damit läßt sich für Lincomycin ein gesicherter Zusammenhang zwischen Gewebe- und Serumspiegel praktisch nicht feststellen.

Die Regressionsgeraden für Penicillin G, Ampicillin und Lincomycin sind in Abbildung 17 - 19 entsprechend den errechneten Gleichungen für die Regression grafisch dargestellt.

Zeichenerklärung zu Tabelle 4:

Δt	=	Zeitdifferenz zwischen Antibiotikumgabe und Tonsillen- bzw. Blutentnahme
G	=	Gewicht der Tonsillen in Gramm
l	=	Links
r	=	Rechts
S	=	Serum
T	=	Tonsille

Penicillin G:

Fortl. Nr.	G _{Tr} [g]	G _{T1} [g]	Δt_{Tr} [min]	Δt_{T1} [min]	$\Delta t_{Tr/T1}$ [min]	Δt_s [min]
1	5,51	4,80	45	39	6	56
2	4,71	4,65	22	11	11	25
3	4,86	5,23	24	20	4	25
4	5,83	4,52	5	10	5	27
5	5,68	6,58	13	8	5	28

Ampicillin:

6	4,01	3,39	83	92	9	95
7	5,16	5,19	43	80	37	75
8	10,34	12,01	70	74	4	75
9	4,16	3,42	54	48	6	60
10	2,68	4,43	31	37	6	45

Lincomycin:

11	5,64	5,85	63	68	5	73
12	9,79	7,70	9	16	7	29
13	7,34	5,60	61	48	13	70
14	13,84	11,12	47	49	2	55
15	5,20	6,14	20	31	11	39

Tab. 4: Gewichte der einzelnen Tonsillen und Zeiten zwischen Antibiotikungabe und Gewebe- und Blutentnahme für Penicillin G, Ampicillin und Lincomycin

Zeichenerklärung zu den Tabellen 5 - 7:

l	=	Links
$\bar{m}$	=	Mittelwert
r	=	Rechts
s	=	Standardabweichung
s_m	=	Standardabweichung des Mittelwertes
VQ	=	Verteilungsquotient: Gewebespiegel/Serumspiegel
x_i	=	Einzelwert

Fortl. Nr.	Gewebsspiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{g}}$)				Serumspiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$)				VQ	
	T	$\bar{m}$	s_m	s	x_i	$\bar{m}$	s_m	s		x_i
1					1,18					
	r	0,95	$\pm 0,09$	$\pm 0,18$	0,77					
					0,90				8,667	0,12
					0,97	7,33	$\pm 0,68$	$\pm 1,37$	6,415	
					1,99				5,953	0,25
	I	1,86	$\pm 0,11$	$\pm 0,20$	1,95				8,331	
				1,66						
2					5,55					
	r	4,87	$\pm 0,39$	$\pm 0,79$	5,10					0,48
					5,12				12,338	
					3,73	9,97	$\pm 0,82$	$\pm 1,66$	9,487	
					8,06				8,841	0,75
	I	7,56	$\pm 0,63$	$\pm 1,11$	8,34				9,198	
				6,28						
3					0,51					
	r	0,50	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	0,48					
					0,45				8,533	0,06
					0,57	7,95	$\pm 0,93$	$\pm 1,86$	5,796	
	I	-	-	-	-				7,357	-
									10,156	
4					8,15					
	r	8,44	$\pm 0,39$	$\pm 0,79$	9,63					
					7,92				16,131	0,61
					8,07	13,65	$\pm 2,02$	$\pm 4,05$	12,493	
					11,04				8,473	0,66
	I	9,08	$\pm 0,97$	$\pm 1,69$	8,01				17,511	
				8,20						
5					3,84					
	r	3,93	$\pm 0,04$	$\pm 0,08$	4,08					
					3,88				10,123	0,42
					3,92	9,28	$\pm 0,89$	$\pm 1,78$	7,745	
					6,46				7,896	0,59
	I	5,51	$\pm 0,85$	$\pm 0,49$	5,26				11,40	
				4,81						

Tab. 5: Gewebespiegeluntersuchungen nach intravenöser Verabreichung von 1 Mega IE Penicillin-G-Natrium vor der Operation

Fortf. Nr.	Gewebespiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{g}}$)				Serumspiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$)				VQ
	$\bar{m}$	s_m	s	x_i	$\bar{m}$	s_m	s	x_i	
6				0,36				1,563	0,26
				0,17				0,698	
				0,77				1,913	
				0,61				2,426	
				0,26	1,8	$\pm 0,2$	$\pm 0,59$	1,7	0,30
				0,8				1,577	
				0,54				2,144	
				0,58				2,468	
7				1,73				6,198	0,45
				1,46				3,964	
				4,99				2,528	
				4,33				4,959	
				1,44	6,81	$\pm 1,03$	$\pm 2,91$	10,587	0,33
				1,52				9,473	
				3,11				7,759	
				2,94				9,164	
8				0,87				7,131	0,23
				0,39				1,909	
				1,52				2,653	
				1,28				2,649	
				0,44	4,39	$\pm 0,67$	$\pm 1,9$	5,397	0,13
				0,32				3,945	
				0,76				5,607	
				0,89				5,943	
9				0,88				8,495	0,18
				0,6				5,869	
				2,4				7,34	
				2,13				6,784	
				1,37	8,04	$\pm 0,44$	$\pm 1,26$	8,733	0,19
				0,58				9,095	
				1,92				8,884	
				2,5				9,264	
10				1,73				5,515	0,29
				1,69				6,265	
				3,4				6,195	
				3,16				7,055	
				2,03	8,57	$\pm 0,94$	$\pm 2,66$	12,589	0,28
				1,14				10,705	
				3,32				9,768	
				3,45				10,542	

Tab. 6: Gewebespiegeluntersuchungen nach intravenöser Verabreichung von 500 mg Ampicillin vor der Operation

Fortl. Nr	Gewebespiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{g}}$)				Serumspiegel ($\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$)				VO
	$\bar{T}$	$\bar{S}_m$	s	x_i	$\bar{m}$	$\bar{S}_m$	s	x_i	
11				10,55					
	r	11,4	$\pm 0,53$	$\pm 0,92$	12,34			14,329	0,79
				11,32	14,35	$\pm 0,35$	$\pm 0,5$	14,38	
				8,79					0,66
	I	9,52	$\pm 0,43$	$\pm 0,76$	9,45				
12				10,32					
				18,4					
	r	18,16	$\pm 0,64$	$\pm 1,12$	19,07			15,249	
				17,03	15,83	$\pm 0,78$	$\pm 1,11$	16,433	1,14
				17,02					1,08
13				17,48					
	I	17,25	$\pm 0,26$	$\pm 0,46$	17,27				
				12,38					
	r	12,55	$\pm 0,38$	$\pm 0,67$	13,2			14,428	
				12,09	15,11	$\pm 0,78$	$\pm 1,11$	15,802	0,83
14				11,27					0,76
	I	11,59	$\pm 0,75$	$\pm 1,31$	10,49				
				13,02					
				12,59					
	r	12,76	$\pm 0,43$	$\pm 0,76$	13,6			17,427	
15				12,09	17,71	$\pm 0,6$	$\pm 0,86$	18,014	0,72
				22,76					1,31
	I	23,26	$\pm 0,44$	$\pm 0,77$	23,95				
				23,09					
				19,11					
15				14,20					
	r	12,52	$\pm 1,48$	$\pm 3,62$	9,39				
				10,38				15,558	0,73
				10,53				15,426	
				11,48	17,04	$\pm 0,75$	$\pm 1,83$	15,294	
15				12,03				18,662	0,76
				11,14				19,338	
	I	13,08	$\pm 0,77$	$\pm 1,76$	11,43			18,015	
				15,09					
				14,83					
15				13,94					
				13,08					

Tab. 7: Gewebespiegeluntersuchungen nach intravenöser Verabreichung von 600 mg Lincomycin vor der Operation

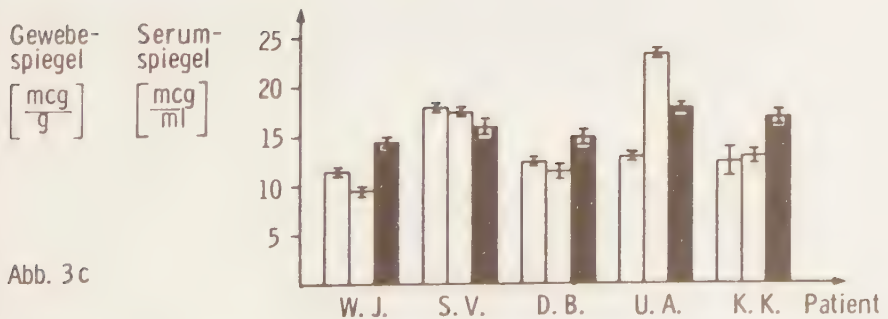
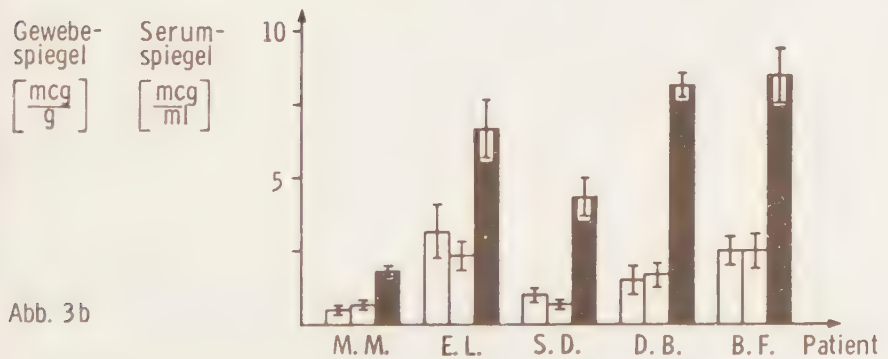
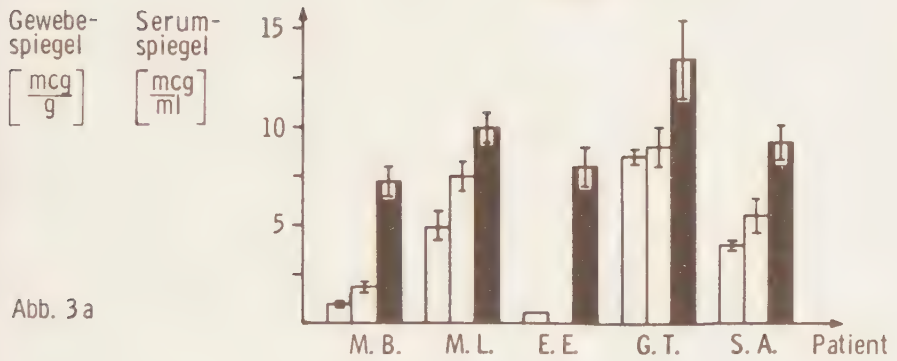


Abb. 3 a- c: Gegenüberstellung der ermittelten Gewebe- und Serumspiegel nach Verabreichung von 1 Mega IE Penicillin G (Abb. 3 a), 500 mg Ampicillin (Abb. 3 b), 600 mg Lincomycin (Abb. 3 c)

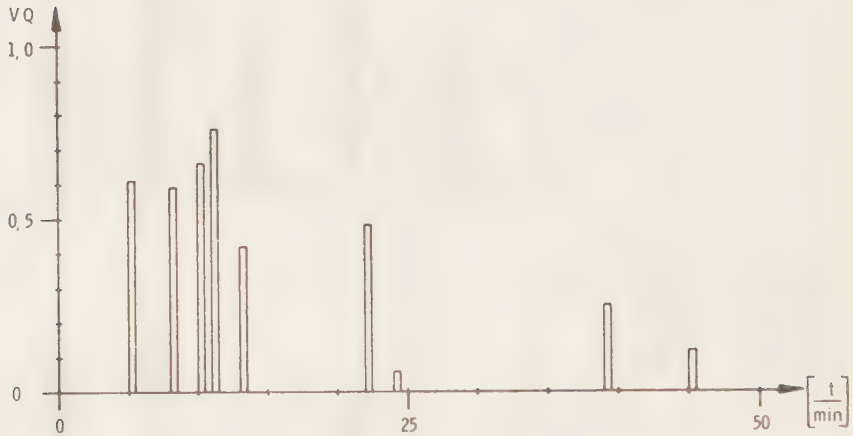


Abb. 4: Darstellung der Verteilungsquotienten (VQ) Gewebe/Serum nach einmaliger intravenöser Gabe von 1 Mega IE Penicillin G vor der Tonsillektomie. Aus den ermittelten Penicillin G-Konzentrationen in Gewebe und Serum (Tab. 5) errechnet sich der VQ (Ordinate), der in Abhängigkeit von der Zeit (t/min) aufgetragen ist (Abszisse).

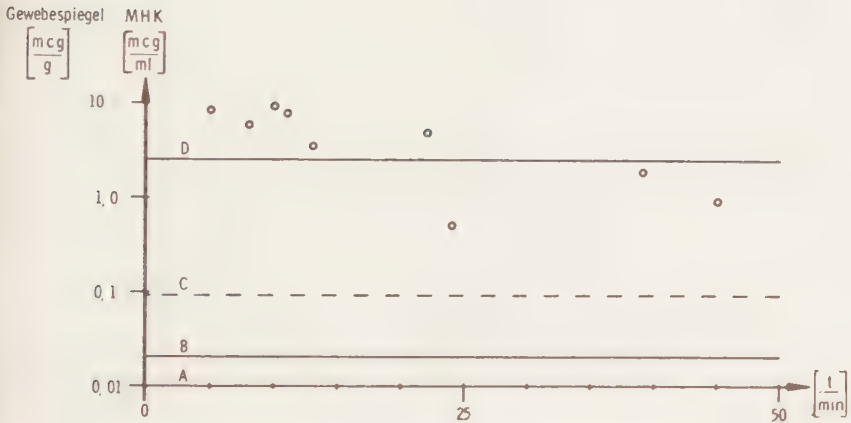


Abb. 5: Gewebespiegel in menschlichen Tonsillen nach i.v.-Injektion von 1 Mega IE Penicillin G im Vergleich zu den MHK-Werten (nach ROLINSON und SUTHERLAND, 1973) grampositiver Erreger.

Auf der Abszisse sind die Gewebespiegel in mcg/g dargestellt. Die MHK-Werte in mcg/ml sind als durchgehende Linien parallel zur Ordinate eingezeichnet. Gewebespiegel und MHK-Werte sind im logarithmischen Maßstab aufgetragen.

Zeichenerklärung:

- A = MHK für *Streptococcus pyogenes*
- B = MHK für *Staphylococcus aureus*, penicillina-se-sensibel und *Streptococcus pneumoniae*
- C = Unterste Nachweisgrenze
- D = MHK für *Streptococcus faecalis*
- MHK = Minimale Hemmkonzentration
- t = Zeit

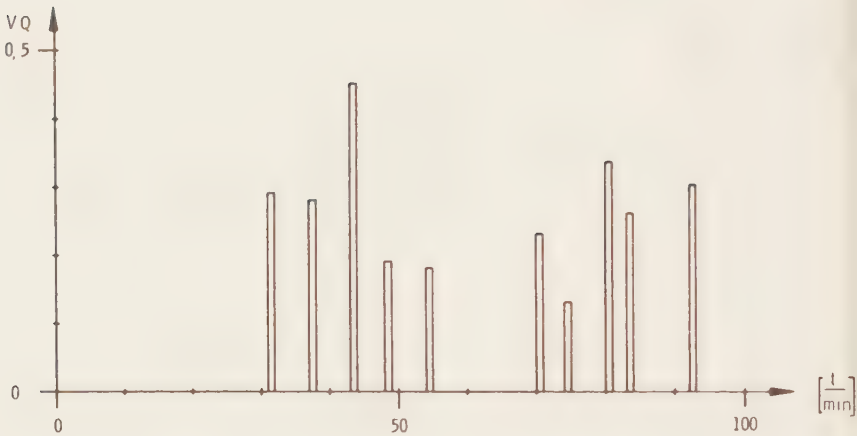


Abb. 6: Darstellung der Verteilungsquotienten (VQ) Gewebe/Serum nach einmaliger intravenöser Gabe von 500 mg Ampicillin vor der Tonsillektomie. Aus den ermittelten Ampicillin-Konzentrationen in Gewebe und Serum (Tab. 6) errechnet sich der VQ (Ordinate), der in Abhängigkeit von der Zeit (t/min) aufgetragen ist (Abszisse).



Abb. 7: Gewebespiegel in menschlichen Tonsillen nach i.v.-Injektion von 500 mg Ampicillin im Vergleich zu den MHK-Werten (nach ROLINSON und SUTHERLAND, 1973) grampositiver Erreger.

Auf der Abszisse sind die Gewebespiegel in mcg/g dargestellt. Die MHK-Werte in mcg/ml sind als durchgehende Linien parallel zur Ordinate eingezeichnet. Gewebespiegel und MHK-Werte sind im logarithmischen Maßstab aufgetragen.

Zeichenerklärung:

- A = MHK für *Streptococcus pyogenes*
- B = MHK für *Staphylococcus aureus*, penicillina-se-sensibel und *Streptococcus pneumoniae*
- C = Unterste Nachweisgrenze
- D-E = MHK für *Streptococcus faecalis*
- MHK = Minimale Hemmkonzentration
- t = Zeit

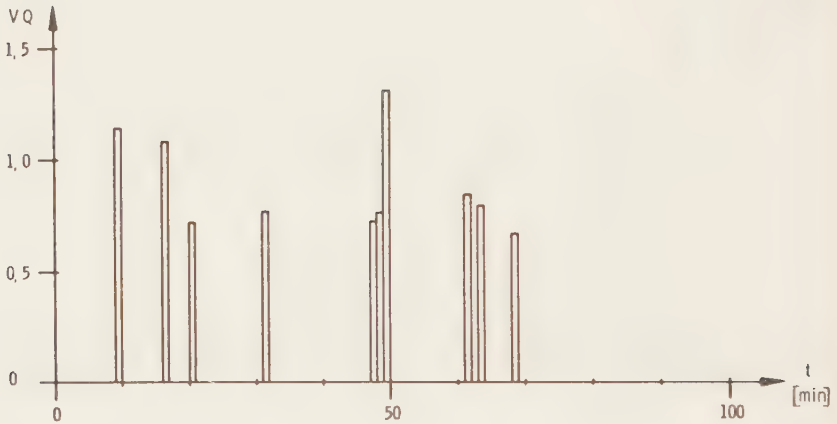


Abb. 8: Darstellung der Verteilungsquotienten (VQ) Gewebe/Serum nach einmaliger intravenöser Gabe von 600 mg Lincomycin vor der Tonsillektomie. Aus den ermittelten Lincomycin-Konzentrationen in Gewebe und Serum (Tab. 7) errechnet sich der VQ (Ordinate), der in Abhängigkeit von der Zeit (t/min) aufgetragen ist (Abszisse).

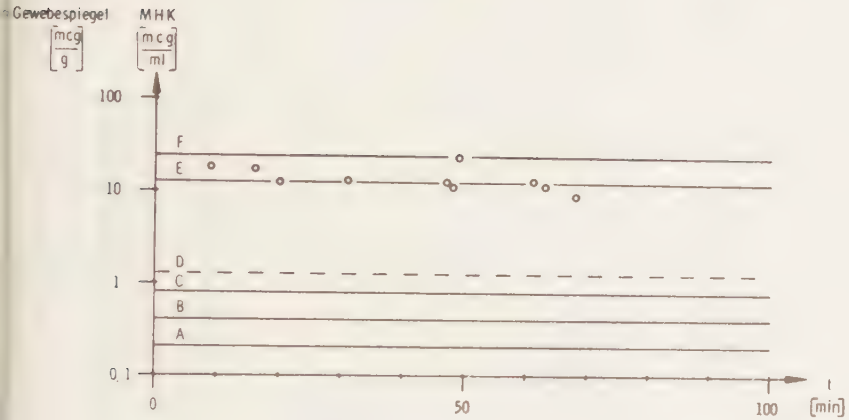


Abb 9: Gewebespiegel in menschlichen Tonsillen nach i.v.-Injektion von 600 mg Lincomycin im Vergleich zu den MHK-Werten (nach WALTER und HEILMEYER, 1969) grampositiver Erreger.
Auf der Abszisse sind die Gewebespiegel in mcg/g dargestellt. Die MHK-Werte in mcg/ml sind als durchgehende Linien parallel zur Ordinate eingezeichnet. Gewebespiegel und MHK-Werte sind im logarithmischen Maßstab aufgetragen.

Zeichenerklärung:

- A = MHK für *Streptococcus pyogenes* A und für *Streptococcus pyogenes* B
- B = MHK für *Diplococcus pneumoniae*
- C = MHK für *Staphylococcus aureus*
- D = Unterste Nachweisgrenze
- E-F = MHK für Enterokokken
- MHK = Minimale Hemmkonzentration
- t = Zeit

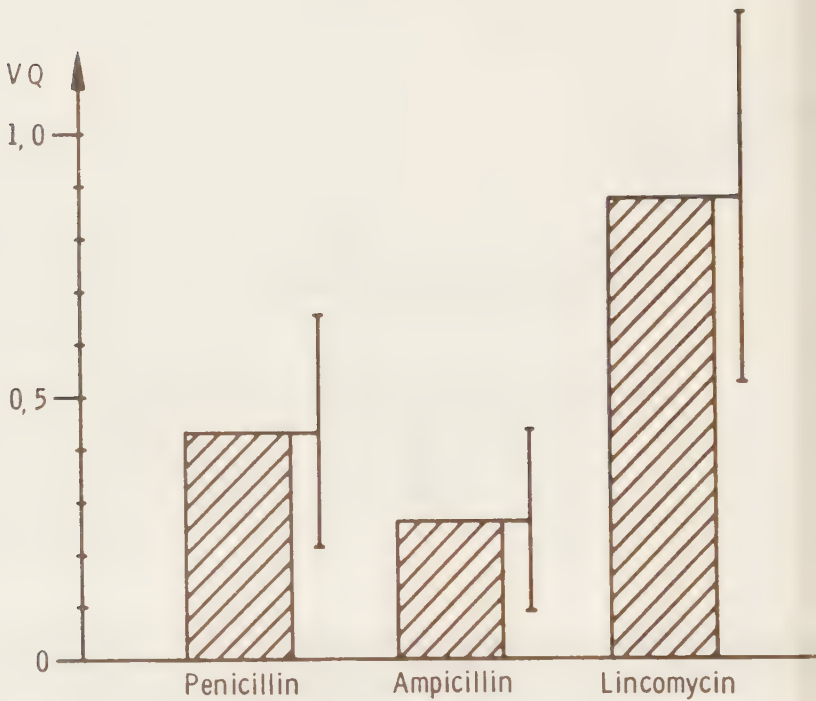


Abb. 10: Mittelwerte der Verteilungsquotienten (VQ) zwischen Gewebe und Serum.

Es ist daraus zu ersehen, daß die Gewebespiegel von Penicillin G 43%, von Ampicillin 26% und von Lincomycin 87% der Serumspiegel betragen.

Die dünnen Linien geben den mittleren Fehler des Mittelwertes an.

Zeichenerklärung zu Tabelle 8:

a,b = Koeffizienten der Regressionsgeraden

$$y = bx + a$$

n = Anzahl der Bestimmungen

r = Korrelationskoeffizient

ST 7 = Programm

x = Blutspiegel in mcg/ml

y = Gewebespiegel in mcg/g

(sb, sr, sx, sxx, sxy, sy, syy, sind Zusatzprogramme)

ST 7
EINGABE

	x	y		
	7.33000000	.95000000		
	7.33000000	1.86000000		
	9.97000000	4.87000000		
	9.97000000	7.56000000		
	7.95000000	.50000000		
	13.65000000	8.44000000		
	13.65000000	9.08000000		
	9.28000000	3.93000000		
	9.28000000	5.51000000		
r	.907711669	n	9	
sr	.158591805	sb	.212549426	
b	1.216542020	a	-7.206053332	
sx	88.41000000	sy	42.70000000	
sxx	914.34390000	sxy	475.25060000	sy y 284.96760000

ST 7
EINGABE

	x	y		
	1.80000000	.47000000		
	1.80000000	.54000000		
	6.81000000	3.12000000		
	6.81000000	2.25000000		
	4.39000000	1.01000000		
	4.39000000	.60000000		
	8.04000000	1.50000000		
	8.04000000	1.59000000		
	8.57000000	2.49000000		
	8.57000000	2.48000000		
r	.790418877	n	10	
sr	.216575043	sb	.077302346	
b	.282125000	a	-.065744750	
sx	59.22000000	sy	16.05000000	
sxx	413.94940000	sxy	112.89210000	sy y 33.81810000

ST 7
EINGABE

	x	y		
	14.35000000	11.40000000		
	14.35000000	9.52000000		
	15.83000000	18.16000000		
	15.83000000	17.25000000		
	15.11000000	12.55000000		
	15.11000000	11.59000000		
	17.71000000	12.76000000		
	17.71000000	23.26000000		
	17.04000000	12.52000000		
	17.04000000	13.08000000		
r	.522256442	n	10	
sr	.301506262	sb	.958223613	
b	1.659794565	a	-12.360991405	
sx	160.98000000	sy	142.09000000	
sxx	2577.65840000	sxy	2299.63590000	sy y 2171.45110000

Tab. 8: Ermittlung der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten für Penicillin G, Ampicillin und Lincomycin

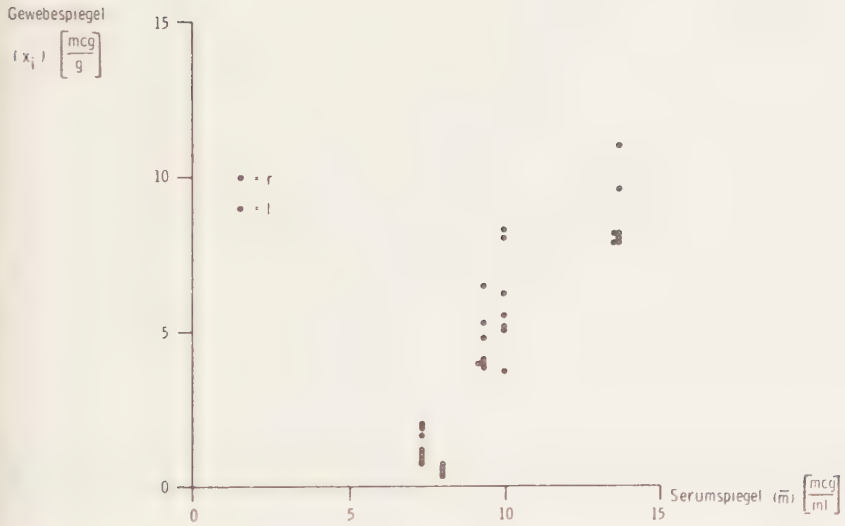


Abb. 11: Beziehung zwischen Serum- und Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 1 Mega IE Penicillin G beim Menschen.

Zeichenerklärung:

- l = Tonsille, links
- $\bar{m}$ = Mittelwert
- r = Tonsille, rechts
- x_i = Einzelwert

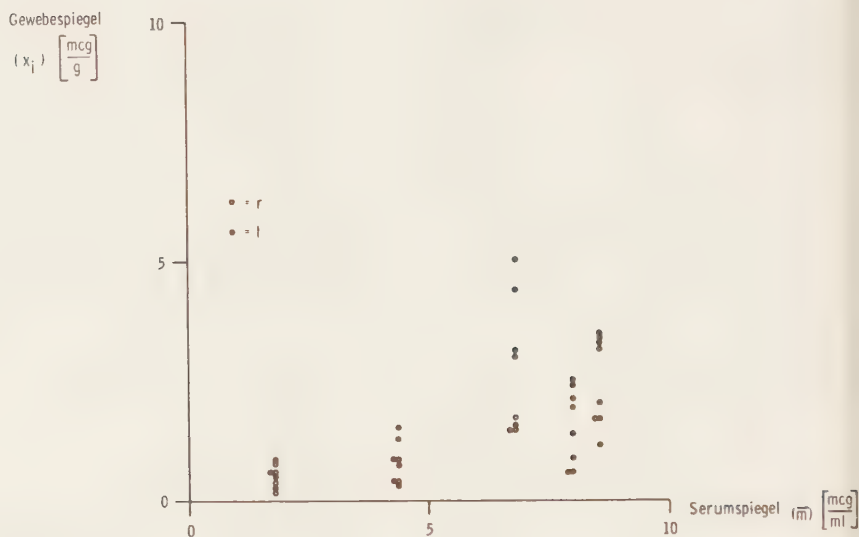


Abb. 12: Beziehung zwischen Serum- und Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 500 mg Ampicillin beim Menschen.

Zeichenerklärung:

- l = Tonsille, links
- $\bar{m}$ = Mittelwert
- r = Tonsille, rechts
- x_i = Einzelwert

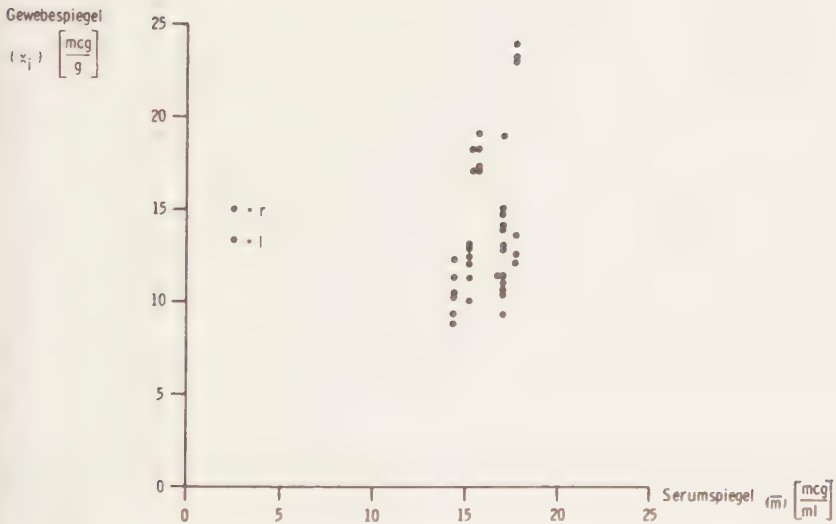


Abb. 13: Beziehung zwischen Serum- und Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 600 mg Lincomycin beim Menschen.

Zeichenerklärung:

- l = Tonsille, links
- $\bar{m}$ = Mittelwert
- r = Tonsille, rechts
- x_i = Einzelwert

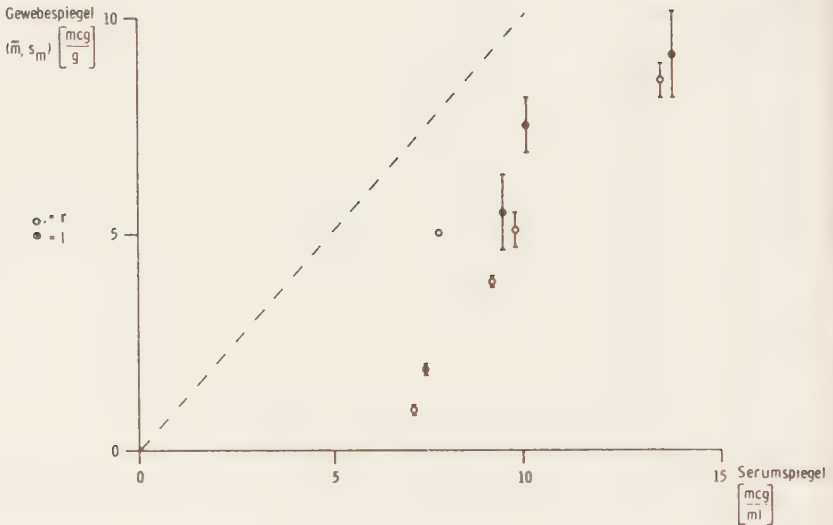


Abb. 14: Verteilung der Mittelwerte mit Standardabweichung der Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 1 Mega IE Penicillin G beim Menschen.

Zeichenerklärung:

l = Tonsille, links

$\bar{m}$ = Mittelwert

r = Tonsille, rechts

s_m = Standardabweichung des Mittelwertes

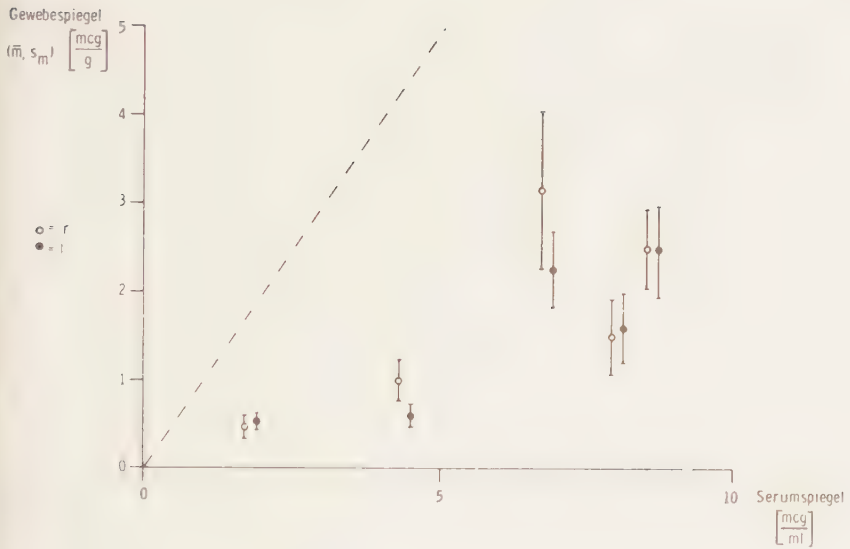


Abb. 15: Verteilung der Mittelwerte mit Standardabweichung der Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 500 mg Ampicillin beim Menschen.

Zeichenerklärung:

l = Tonsille, links

m = Mittelwert

r = Tonsille, rechts

s_m = Standardabweichung des Mittelwertes

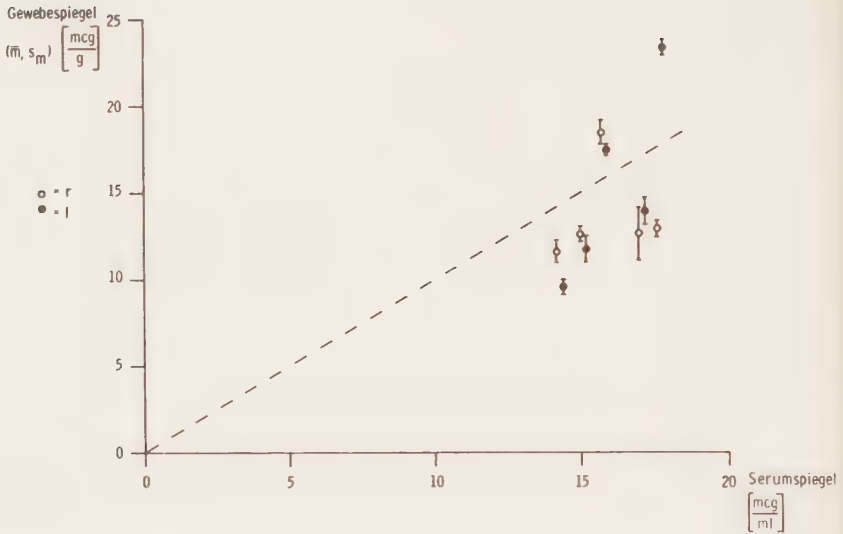


Abb. 16: Verteilung der Mittelwerte mit Standardabweichung der Gewebespiegel nach intravenöser Injektion von 600 mg Lincomycin beim Menschen.

Zeichenerklärung:

l = Tonsille, links

$\bar{m}$ = Mittelwert

r = Tonsille, rechts

s_m = Standardabweichung des Mittelwertes

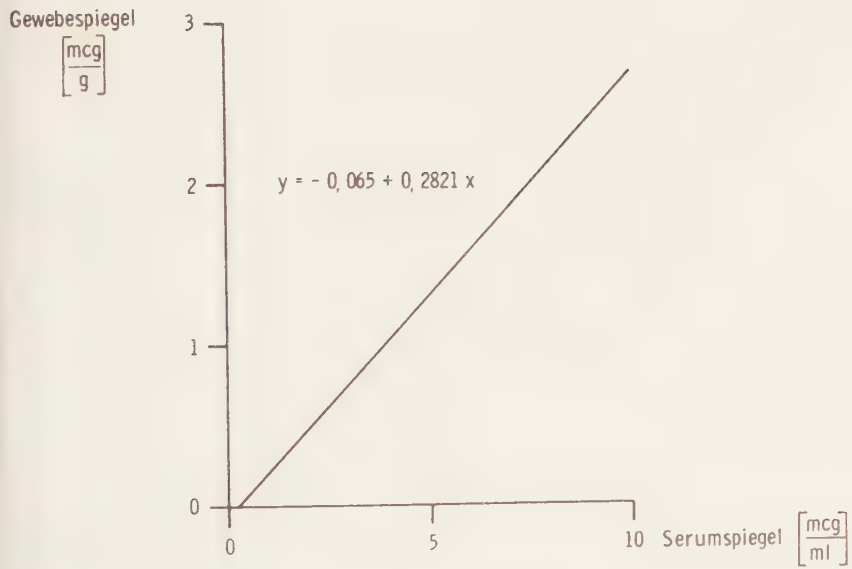


Abb. 17: Regressionsgerade für Penicillin G

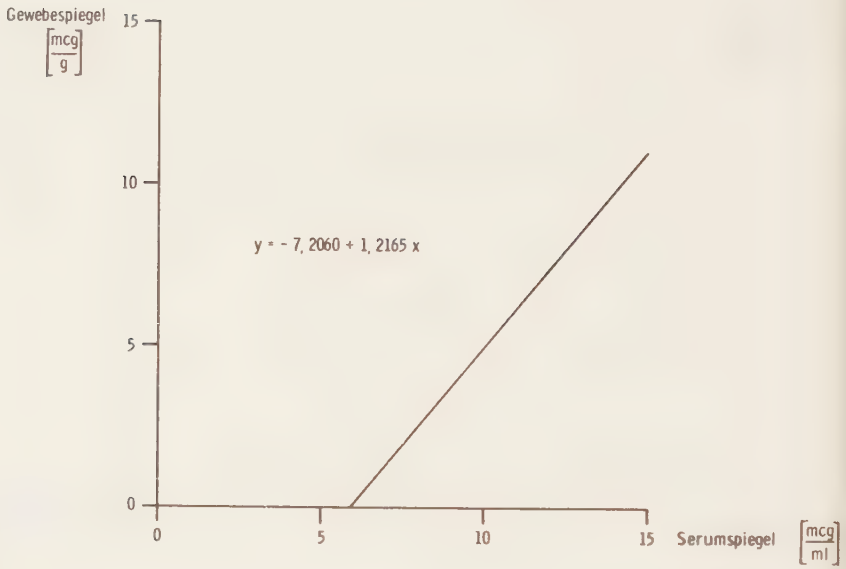


Abb. 18: Regressionsgerade für Ampicillin

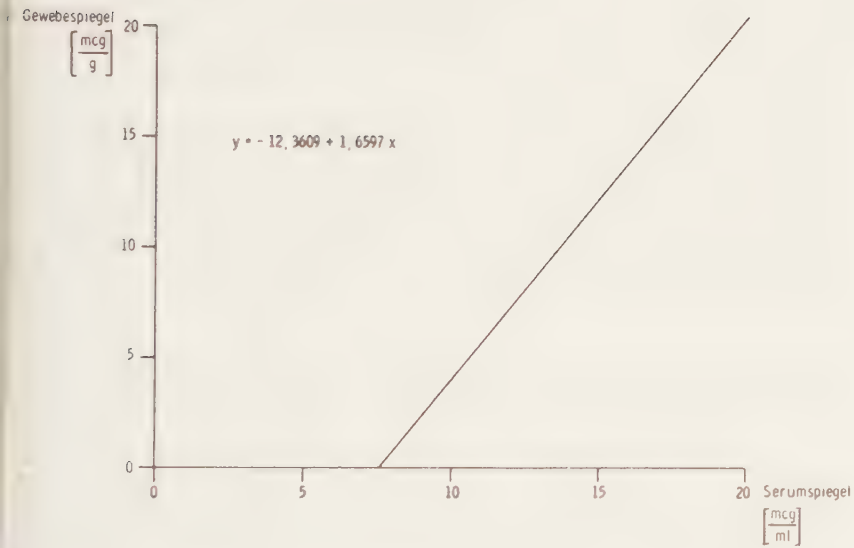


Abb. 19: Regressionsgerade für Lincomycin

4. DISKUSSION

Vor einer Bewertung der ermittelten Ergebnisse und zur Beurteilung der Aussagekraft von Antibiotika-Gewebespiegeln erscheint eine Kritik der Methodik zur Bestimmung der Gewebespiegel und die Betrachtung anderer Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen können, notwendig.

Wie schon eingangs erwähnt, sind systematische Untersuchungen praktisch nur im Tierexperiment durchzuführen. Beobachtungen beim Menschen beziehen sich in der Regel auf Operationsmaterial oder Sektionsgut. Somit muß mit dem Vorliegen eines inhomogenen Krankengutes gerechnet werden (KUEMMERLE und CONTZEN, 1962; WEINGÄRTNER et al., 1968).

Wesentlich für voneinander abweichende Ergebnisse erscheinen die, von den einzelnen Autoren verwendeten unterschiedlichen Methoden zur Gewinnung von Gewebeproben und ihre Aufarbeitung zu einem bestimmungsfähigen Medium.

Aus dem Schrifttum ist ersichtlich, daß die Verfahren zum Teil erheblich differieren (AUHAGEN et al., 1962a; 1962b; 1962c; BROWN, 1964; CRONE-MÜNZEBROCK und NABERT-BOCK, 1964; HIERHOLZER et al., 1966; KESSLER, NAUMANN und KEMPF, 1967; KUEMMERLE und CONTZEN, 1962; LINDNER, RUDAS und SPITZY, 1962; LINZENMEIER et al., 1968; MARSHALL und STRAWITZ, 1957; MÖSSNER et al., 1965; SCHACH von WITTENAU und DELAHUNT, 1966; SPITTEL et al., 1959; TRUSS et al., 1971; WEINGÄRTNER, 1954; WEINSTEIN, DAIKOS und PERRIN, 1951; WYSOCKI und WALL-HÄUSSER, 1970; WYSOCKI, 1970).

Diese Unterschiede bestehen besonders in den Verfahren zur Zerkleinerung der Gewebematerialien.

Auch die zeitliche Dauer der Homogenisierung ist nicht konstant. Nicht immer wird angegeben, ob während der Zerkleinerung zu einem Gewebebrei eine ausreichende Kühlung erfolgt. Die bei der Anwendung eines Ultra-Turrax unvermeidliche Wärmeentwicklung kann nach LYNN (1970; 1971) die Stabilität der in der Gewebe-

probe enthaltenen Antibiotika beeinträchtigen.

Das grob zerkleinerte Gewebe wird vor der Homogenisierung mit Flüssigkeit versetzt, da sonst eine Homogenisierung auf die beschriebene Weise wegen der Gefahr des Heißlaufens des Ultra-Turrax-Stabes praktisch nicht sinnvoll durchzuführen ist. Die Versetzung erfolgt mit Aq. dest., physiologischer Kochsalzlösung oder einer Pufferlösung, die auf das pH-Optimum des Antibiotikums eingestellt ist.

Bei Verwendung von Aq. dest. ist wegen der unterschiedlichen pH-Optima der einzelnen Antibiotika ein Aktivitätsverlust möglich.

Beispielsweise konnten ROLINSON und SUTHERLAND (1973) zeigen, daß die antibakterielle Wirksamkeit von Ampicillin auf *Escherichia coli* und *Streptococcus faecalis* bei einem pH-Wert von 3,0 um das 10-fache niedriger ist als bei einem pH-Wert von 5,5.

Auch die Entfernung von Blutresten aus den Gewebeproben wird unterschiedlich durchgeführt. Verbleibende Blutreste können aber zu einer Erhöhung der Werte führen (WYSOCKI, 1970).

Eine von den üblichen Verfahren abweichende Methode verwenden WEINSTEIN, DAIKOS und PERRIN (1951): Sterile, gleich zusammengesetzte Fibrin-Kügelchen werden subkutan implantiert und die Substanzen in diesen Klümpchen bestimmt.

In Erprobung findet sich zur Zeit ein Verfahren zur Gewebespiegelbestimmung, wobei die Proben einer Gefriertrocknung (Lyophilisation) unterworfen werden. i)

i) Persönliche Mitteilung von Herrn Ass. Prof. Dr. H. LODE, Klinikum Steglitz der Freien Universität, Berlin.

Für den Vergleich von Chemotherapeutika untereinander ist nach ROLINSON und SUTHERLAND (1973) der jeweilige MHK-Wert *in vitro* und *in vivo* durch eine Reihe von Störfaktoren belastet, so daß ein Vergleich nur unter bestimmten Voraussetzungen getroffen werden kann.

Zu den Störfaktoren rechnen die Autoren nicht nur den pH-Wert, sondern auch die Zusammensetzung des Mediums, die Gegenwart von Serum und die β -Laktamase-Produktion des Testkeimes, die zur Inaktivierung der Substanz führen können.

Auch die Größe des Inokulums soll eine Rolle spielen. In einem großen Inokulum befinden sich eine Reihe von resistenten Bakterien, deren Wachstum bei einer kleineren Anzahl nicht sichtbar sein würde.

BELL und SMITH (1969) berichten zum Beispiel über Carbenicillin-resistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme aus einem großen Inokulum. Die resistenten Varianten weisen einen vier- bis achtfach höheren MHK-Wert als die Ursprungsstämme auf, gleichen ihnen jedoch im kulturellen Aussehen, der Pigment-Produktion und in der Pathogenität für Mäuse fast völlig.

Trotz dieser aufgeführten Einschränkungen halten ROLINSON und SUTHERLAND (1973) die minimale Hemmkonzentration aber ohne weiteres für ein Maß der antibakteriellen Aktivität eines Chemotherapeutikums.

Hervorgehoben werden muß auch die Bedeutung der Eiweißbindung antibiotisch wirksamer Substanzen in Gewebe und Serum (ROLINSON, 1967; SCHOLTAN und SCHMID, 1962).

Danach sollen die einzelnen Organe aufgrund unterschiedlichen Bindungsvermögens von Organeiweiß einen unterschiedlichen Gehalt an Chemotherapeutika aufweisen. Nach einem Konzentrationsausgleich durch Diffusion des freien ungebundenen Stoffes zwischen den einzelnen Teilräumen des Körpers wird ein Verteilungsgleichgewicht erreicht.

Der Einfluß der Eiweißbindung auf die Heilwirkung einer Substanz ist nach SCHOLTAN und SCHMID (1962) bisher jedoch nicht eindeutig zu klären.

Die Art der Darstellung der Ergebnisse ist bei den verschiedenen Autoren nicht einheitlich. Tabellarische Zahlenkolonnen sind oft unübersichtlich. Der Vergleich absoluter Zahlen ist aus den oben aufgeführten Gründen meist wenig zweckmäßig.

Eine Möglichkeit methodische Fehler herauszudividieren bietet die Ermittlung des Verteilungsquotienten (VQ) zwischen Gewebe und Serum.

Der VQ stellt eine dimensionslose Zahl dar, mit deren Hilfe sich Ergebnisse darstellen lassen (MÖSSNER et al., 1965; SPITZY, 1962; TRUSS et al., 1971; WÖHLER und SPECKMANN, 1960; VYSOCKI, 1970).

Da der VQ jedoch eine Art Momentaufnahme wiedergibt, Gewebe- und Serumspiegel sich mit der Zeit ändern, verändert sich auch der VQ. So wird in den vorliegenden Ergebnissen besonderer Wert auf eine Darstellung der zeitlichen Abhängigkeit des VQ gelegt, um dadurch eine Verlaufskontrolle zu ermöglichen.

Zeitdifferenzen zwischen Tonsillen- und Serumentnahme, die in den vorliegenden Untersuchungen gering sind und im Mittel 11,43 Minuten betragen, werden durch die Operation selbst bedingt und sind nicht völlig zu eliminieren, da die Rücksichtnahme auf den Patienten selbstverständlich jede unnötige Belastung fernzuhalten trachtet.

Anhand vorliegender Blutspiegelkurven freiwilliger Probanden kann abgelesen werden, daß die ermittelten Zeitdifferenzen geringen Einfluß auf Anstieg oder Abfall der untersuchten Substanzen im Plasma haben, da auch bei konstant zeitlicher Abnahme individuelle Schwankungen auftreten (NAUMANN, 1965b; SIMON, VOCK und MALERCZYK, 1971; WALTER und HEILMEYER, 1969). Obwohl durch den VQ auch diese Beeinflussungsmöglichkeit relativiert wird, können sehr große Abstände in das Ergebnis mit einfließen.

Im Schrifttum finden sich bei Untersuchungen am Menschen, sofern die Zeitabstände exakt in Minuten angegeben sind, Differenzen, die von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden betragen (AUHAGEN

et al., 1962a; CRONE-MÜNZEBROCK und NABERT-BOCK, 1964).

Über Penicillin-Gewebespiegel berichten verschiedene Autoren. MARSHALL und STRAWITZ (1957) können bei Kaninchen in den ersten 2 Stunden nach Injektion Penicillin-Gewebekonzentrationen nachweisen, die 1/10 der Plasmakonzentration erreichen.

Für Depot-Penicilline stellt WEINGÄRTNER (1954) bei gesunden Meerschweinchen und Kaninchen eine Verteilung der Penicilline nach einer gewissen Gesetzmäßigkeit fest. Es finden sich die höchsten Konzentrationen in Herz und Lunge. Leber und Gehirn zeigen niedrige Werte. Mittlere Werte werden im Knochenmark, Nebenniere, Milz und Niere gefunden.

Die Werte des Dünndarms liegen bei Meerschweinchen deutlich höher als bei Kaninchen. Zu jedem Zeitpunkt liegen die Nierenwerte höher als die Serumkonzentrationen.

WEINSTEIN, DAIKOS und PERRIN (1951) finden in der Gewebeflüssigkeit von Kaninchen für längere Zeit Penicillinkonzentrationen als im Blut nach intramuskulärer Injektion. Spitzenkonzentrationen in implantierten Fibrinkügelchen werden nach 2 Stunden nachgewiesen. Diese sind oft höher als im zirkulierenden Blut.

Im Wundgewebe von Albino-Ratten können LINDNER, RUDAS und SPITZY (1962) für verschiedene Penicilline Gewebespiegel nachweisen, die nach 2 Stunden eine wesentlich höhere Konzentration als im Blut aufweisen. Der VQ liegt nach 30 Minuten bei 0,5, nach 2 Stunden für Penicillin G, V, MV über 1, für Methicillin bei 0,7.

AUHAGEN et al. (1962a) finden von Propicillin bei der Ratte 1 Stunde nach Applikation höchste Werte in nicht eingefrorenen Proben der Lunge, die geringsten in der Niere. Die Gewebekonzentrationen in Lunge und Muskel liegen nach 3 Stunden nur unwesentlich niedriger, der Leberwert dagegen ist etwa um die Hälfte abgesunken.

Vergleichende Untersuchungen bei der Maus ergeben für Penicillin V und Propicillin Gewebespiegel, die noch nach 4 Stunden gut

nachweisbar sind, während der Serumspiegel zu diesem Zeitpunkt schon die unterste Nachweisgrenze unterschreitet (AUHAGEN et al., 1962a).

In exstirpierten menschlichen Nieren untersuchen TRUSS et al. (1971) die Konzentration von Penicillin G und ermitteln dabei eine Abhängigkeit von Nierendurchblutung und Höhe des Nierengewebespiegels, sowie eine dosisabhängige Erhöhung in Gewebe und Serum. Der mittlere VQ schwankt von 2,99 in normalem Nierengewebe bis 3,60 bei herdförmiger Pyelonephritis. Der kleinste mittlere VQ findet sich bei einer Fibrosierung der Nieren mit 0,25.

CRONE-MÜNZEBROCK und NABERT-BOCK (1964) können an Operationsmaterial für Penicillin G 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 4 Mega IE ein Gefälle der Gewebespiegel von Struma (VQ:0,96) über Gallenblasenwand (VQ:0,41), Prostata (VQ:0,25), Appendix (VQ:0,23), Haut (VQ:0,23) zur Muskulatur (VQ:0,16) feststellen. Bis 4 Stunden nach der Injektion läßt sich ein Ansteigen der meisten Verteilungsquotienten beobachten.

SPITTEL et al. (1959) finden in amputierten Gliedmaßen in ischämischem Gewebe mittlere Konzentrationen von Penicillin G in proximalen Teilen von 0,46 IE/g, in distalen Teilen 0,32 IE/g zu mittleren Serumkonzentrationen von 2,6 IE/ml. Hieraus würde sich ein VQ von 0,18 bzw. 0,12 ergeben.

An 5 Kindern stellt WEINGÄRTNER (1954) in der Muskulatur geringere Penicillin-Konzentrationen als in der Muskulatur von Kaninchen bei gleicher Dosierung fest.

Auch werden u.a. die Werte in Haut und Fettgewebe bestimmt, wobei der höchste Spiegel in der Haut erreicht wird.

Die Gewebekonzentration von Propicillin ist höher als von Penicillin V. Dies wird von AUHAGEN et al. (1962a) nicht nur im Tierversuch, sondern auch an gynäkologischem Untersuchungsmaterial ermittelt.

WYSOCKI (1970), der Gewebespiegelbestimmungen an Weichteil- und Stützgeweben (Operationsmaterial) durchführt, findet für sieben Gewebearten (Haut, Subkutis, Skelettmuskulatur, Knorpel, Kortikalis, Herzklappen und Herzmuskel) für Penicillin G einen mittleren VQ von 0,404.

Klinische und bakteriologische Untersuchungen über Ampicillin liegen schon seit langem vor (u.a. BROWN und ACRED, 1961; DAIKOS, KONTOMICHALOU und PARADELIS, 1963; HELWIG, 1971; HÖFFLER und SCHELER, 1963; HÖFFLER, STEGEMANN und SCHELER, 1966; KIENITZ, 1962; KLOSE und KNOTHE, 1967; KNUDSEN, ROLINSON und STEVENS, 1961; MARGET und TOSBERG, 1963; MEYTHALER und ELL, 1963; NAUMANN, 1965b; ROLINSON und STEVENS, 1961; SEELIGER, LAYMANN und FINGER, 1967; STEWART et al., 1961; STILLE, 1967; WEINGÄRTNER und ORTEL, 1967; WEINGÄRTNER et al., 1968; ZYLKA, CHRISTNER und MOERS, 1962).

Untersuchungen über Gewebespiegel von Ampicillin beim Kaninchen zeigen für Ampicillin höchste Werte in der Niere. Muskelgewebe und Leber weisen wesentlich geringere Konzentrationen auf. Allerdings wird der hohe Nierenwert damit erklärt, daß im Organ möglicherweise noch Harn vorhanden ist (AUHAGEN et al., 1962c). Bei der Maus erreichen Ampicillin-Spiegel nach AUHAGEN et al. (1962c) ein Maximum in Gewebe und Serum nach 30 Minuten. Der Abfall der Spiegel erfolgt ziemlich parallel. Nach allmählicher Annäherung befinden sich Gewebe- und Serumspiegel nach ca. 150 Minuten auf gleicher Höhe. Nach 4 Stunden passiert der Serumspiegel rascher die unterste Nachweisgrenze als der Gewebespiegel.

WEINGÄRTNER et al. (1968) berichten über Ampicillin-Gewebespiegel von verstorbenen Früh- und Neugeborenen in verschiedenen Organen (Haut, Leber, Muskel, Niere). Die höchsten Werte finden sich in der Haut, dann folgen Muskulatur, Niere und Leber. Aus diesen Ergebnissen wird auf eine gute Diffusion des Ampicillins geschlossen.

Für verschiedene Gewebearten des Menschen (Operationsmaterial) kann WYSOCKI (1970) für Ampicillin einen mittleren VQ von 0,649 nachweisen.

Für Lincomycin werden neben mikrobiologischen und klinischen Studien (u.a. GABKA, 1968; KAPLAN, CHEW und WEINSTEIN, 1965; McCALL, STEIGBIGEL und FINLAND, 1967) Gewebespiegel-Untersuchungen besonders am Knochengewebe durchgeführt.

Im Knochengewebe von Albino-Ratten stellen KESSLER, NAUMANN und KEMPF (1967) 30 Minuten nach Injektion von 20 mg/kg Lincomycin-Spiegel von 3,5 mcg/g fest. Im Vergleich dazu wird der Serumspiegel mit 9,72 mcg/ml bestimmt. Bei praktisch gleicher Halbwertszeit in Gewebe und Serum passiert der Knochenspiegel nach 2 Stunden die unterste Nachweisgrenze von 0,6 mcg/g.

Im Knochengewebe eines Patienten finden die Autoren nach intravenöser Injektion von 1,8 g Lincomycin Konzentrationen, die 5-27% der Serumkonzentrationen betragen.

LINZENMEIER et al. (1968) beschreiben für Lincomycin ein Konzentrationsgefälle von Narbengewebe über Haut zur Muskulatur. Die durchschnittlichen Lincomycin-Konzentrationen im Knochengewebe des Menschen werden mit 37% der Serumkonzentration angegeben, die Weichteilkonzentrationen mit 75%.

WYSOCKI und WALLHÄUSSER (1970) finden von Lincomycin in Amputationsgewebe von 7 Patienten durchschnittliche Gewebespiegel im Muskel von 62,7% in der Haut 41,4%, in Spongiosa 27,9%, in subkutanem Gewebe 22,2%, in Knorpel 21,8% und in der Kortikalis 14,1% der entsprechenden Serumwerte.

In verschiedenen Gewebearten des Menschen kann WYSOCKI (1970) für Lincomycin mittlere Verteilungsquotienten nachweisen, die zwischen 0,177 (Kortikalis) und 1,514 (Herzmuskel) liegen. Der Mittelwert für alle Gewebe wird in dieser Untersuchung mit 0,666 errechnet.

Konzentrationsbestimmungen anderer Antibiotika im Gewebe liegen für Fusidinsäure, Tetrazykline und Sulfonamide vor, ebenso Bestimmungen in Körperflüssigkeiten, wie Galle, Fruchtwasser, Urin, Lymphe,

Liquor, Peritoneal- und Gelenkflüssigkeit (u.a. ACRED et al., 1970; AUHAGEN et al., 1962c; AYLIFFE und DAVIES, 1965; BRAY, BOE und JOHNSON, 1966; NAUMANN, 1965b; WALTER und HEILMEYER, 1969; WEINGÄRTNER et al., 1968; WÖHLER und SPECKMANN, 1960).

Arzneimittel verteilen sich je nach ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften und nach den physiologischen Bedingungen mehr im intra- oder extrazellulären Raum (WEINGÄRTNER, 1971). In einer Untersuchung über Verteilungsprobleme der Penicilline stellt SPITZY (1962) für alle Penicilline eine gute Penetration in den Geweberaum fest, wobei eine Abhängigkeit der Diffusion vom pH-Wert beobachtet wird. Die Bedeutung liegt in der Beeinflussung durch einen sauren pH-Wert.

Unterschiedlich hohe Penicillin-Gewebespiegel werden von AUHAGEN et al. (1962b) im Tierexperiment in den einzelnen Organen nachgewiesen. In der Leber werden Konzentrationen ermittelt, die im Vergleich zur hohen Durchblutungsrate des Organs gering sind.

Korrespondierend mit diesem Befund kann WYSOCKI (1970) in mäßig durchblutetem Herzklappengewebe auffallend hohe Penicillinspiegel feststellen.

Auch bei Wunden ist nach STREICHER (1969) die Diffusion in das Gewebe nicht gleich.

Die vorliegenden Konzentrationen von Penicillin G in chronisch entzündeten Tonsillen demonstrieren höhere Werte als nach der relativ geringen Durchblutung zu erwarten wäre.

Diese Befunde stehen in Einklang mit der Aussage von NAUMANN (1968), wonach die Diffusion der Antibiotika auch in schlecht durchblutete Gewebeanteile erfolgt.

Einen weiteren Beitrag in dieser Richtung stellt die Arbeit von WEINGÄRTNER (1954) dar. Hierin wird festgestellt, daß die Gewebeeaffinität nicht vom Wassergehalt und der Durchblutungsgröße abhängig ist.

Vergleichende Untersuchungen über die Gewebegängigkeit von Penicillin V und Propicillin (AUHAGEN et al., 1962a) und von Penicillin G, Dicloxacillin und Ampicillin (WYSOCKI, 1970) ergeben für die einzelnen Penicilline unterschiedlich hohe Gewebespiegel. SPITZY (1962) sieht für Penicillin G, V, MV und Methicillin Unterschiede in der Relation von Gewebespiegel/Serumspiegel, beschreibt jedoch die absoluten Konzentrationen als fast gleich hoch.

Für das Tonsillengewebe des ausgewählten Patienten-Kollektivs ergeben sich nicht nur zeitlich profilierte unterschiedliche Verteilungsquotienten, sondern auch deutliche Unterschiede in der absoluten Höhe der gemessenen Gewebespiegel von Penicillin G und Ampicillin mit insgesamt höheren absoluten Konzentrationen von Penicillin G.

Die von WYSOCKI (1970) und LINDNER, RUDAS und SPITZY (1962) angegebenen Verteilungsquotienten für Penicillin G liegen in Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungsbefunden, für die der höchste VQ elf Minuten nach der TE mit 0,75 und ein mittlerer VQ von 0,43 erreicht wird.

Über Untersuchungen zur Bestimmung von Ampicillin-Konzentrationen in menschlichen und tierischen Geweben wird bisher nur in begrenztem Umfang berichtet.

AUHAGEN et al. (1962c) finden in tierexperimentellen Untersuchungen insgesamt 4 - 10fach höhere Ampicillin-Konzentrationen im Gewebe als bei Penicillin V.

Der von WYSOCKI (1970) errechnete mittlere VQ für Ampicillin liegt im Vergleich zu dem in den Tonsillen festgestellten mittleren Verteilungsquotienten von 0,26 mehr als doppelt so hoch.

Derart niedrige Werte findet WYSOCKI (1970) in der Kortikalis (VQ:0,15), der Subkutis (VQ:0,16), aber auch im Skelettmuskel (VQ:0,30). Lediglich im Herzmuskel (VQ:0,76), in Knorpel (VQ:0,82) und vor allem im Gewebe von Herzklappen (VQ:1,81) werden sehr hohe Konzentrationen gefunden, während der eigene

höchste VQ für Weichteilgewebe 0,45 beträgt. Die von WYSOCKI (1970) ermittelten Konzentrationen in Herzmuskel, Knorpel und Herzklaппengewebe erklären jedoch den hohen mittleren Verteilungsquotienten für alle Gewebearten.

LINZENMEIER et al. (1968) stellen in Weichteilgewebe Lincomycin Gesamtkonzentrationen fest, die zweifach höher liegen als die Knochengewebespiegel.

In verschiedenen Gewebearten des Menschen findet WYSOCKI (1970) für Lincomycin Verteilungsquotienten, die zwischen 0,12 und 2,34 betragen.

Im Tonsillengewebe liegt die Lincomycin-Konzentration in drei Fällen mit einem VQ von 1,08, 1,14 und 1,31 zum Zeitpunkt der TE über dem zugehörigen Serumspiegel.

Der mittlere VQ von Lincomycin übertrifft mit 0,87 die für Pencillin G und Ampicillin ermittelten Relationen.

KESSLER, NAUMANN und KEMPF (1967) und LINZENMEIER et al. (1968) verweisen auf die großen Schwankungen im Verhältnis der Lincomycin-Gewebespiegel zu den entsprechenden Serumspiegeln.

Die gleichgerichtete Tendenz der eigenen Befunde spricht dafür, daß möglicherweise wesentliche Diffusionsunterschiede für Lincomycin bezüglich einzelner Gewebearten bestehen. Die Ursache dieser unterschiedlichen Gewebediffusion kann durch einen substanzspezifischen Faktor bestimmt sein, der in engem Zusammenhang mit der Bindung an Organeiß steht. Jedoch bedarf diese Fragestellung durch weitere Untersuchungen einer Abklärung.

Das antibakterielle Spektrum von Pencillin G, Ampicillin und Lincomycin ist in den Tabellen 10,11 und 12 beschrieben. Daraus ist ersichtlich, daß Pencillin G und Lincomycin vorwiegend im grampositiven Bereich wirksam sind. PLEMPEL (1970; 1971) vergleicht den Wirkungsbereich von Lincomycin mit dem Spektrum des Erythromycins.

Ampicillin, das sich von Pencillin G chemisch nur durch eine

Aminogruppe unterscheidet (Tabelle 13), hat keine Penicillinasefestigkeit, wirkt aber zusätzlich gegen gramnegative Stäbchen (MÖSSNER, 1971).

In neueren Arbeiten wird auf die Problematik der Enterokokkenwirksamkeit des Ampicillins hingewiesen. Während FRITSCHKE und SCHULZ-STÜBNER (1972) keine Tendenz zur Resistenzentwicklung der Enterokokken gegenüber Ampicillin beobachten, verweisen SCHAAL und RÜTTEN (1973) auf ein besonders ausgeprägtes Persistenz-Phänomen bei Enterokokken.

NISHIDA, MINE und KUWAHARA (1969) berichten über einen Synergismus zwischen Ampicillin und Cloxacillin, wodurch die MHK-Werte von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* herabgesetzt werden können.

Zum „Konzentrationsgeschehen am Wirkungsort“ (NAUMANN, 1971) gehört die Kenntnis der Gewebegängigkeit verschiedener Antibiotika, die in der antibakteriellen Therapie eine, dem vorliegenden Infekt adäquate Dosierung ermöglicht.

Bisherige klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Beurteilung von Antibiotika konzentrieren sich meist nur auf das antibakterielle Wirkungsspektrum und auf Serum- und Urinspiegel.

Wenn in den untersuchten Fällen trotz der beschriebenen Einschränkungen Ergebnisse ermittelt werden, die für Penicillin G und Ampicillin statistisch signifikant sind, so kann aus der Kenntnis der Gewebegängigkeit der am häufigsten gebrauchten Antibiotika im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich ein therapeutischer Hinweis abgeleitet werden.

Für die Konzentrationen von Lincomycin im Gewebe, die statistisch nicht abzusichern sind, kann die Gegenüberstellung der absoluten Gewebespiegel im Verhältnis zu den MHK-Werten herangezogen werden.

Die Forderung von NAUMANN (1965a) für realisierbare Wirkstoffkonzentrationen im Serum die prozentuale Eiweißbindung zu berücksichtigen, sollte auch für die Antibiotika-Konzentrationen im Gewebe nicht außer acht gelassen werden.

GABKA und HARNISCH (1973) unterscheiden absolute und relative kieferchirurgische Indikationen für eine Anwendung von Antibiotika. Zu den absoluten Indikationen werden besonders die akute Kieferosteomyelitis, Nebenhöhlenerkrankungen, Phlegmonen im Gesicht-Kiefer-Halsbereich, Knochen- und Weichteilverletzungen sowie die Herdsanierung gerechnet. Relative Indikationen bestehen bei leichteren Infektionen und bei Unfällen, außerdem als prophylaktische Maßnahme bei operativen Eingriffen, wie Knochentransplantationen, großen Zysten und plastischen Operationen. Die Verordnung kann in den genannten Fällen mit größerer Sicherheit erfolgen, wenn neben der Erregerempfindlichkeit ausreichende, d.h. über der jeweiligen minimalen Hemmkonzentration liegende, Gewebe- und Serumspiegel zu erwarten sind.

Wenn BLAHOVA und DVASTIK (1973) feststellen, daß Penicillin auch heute noch das Mittel der Wahl bei der rezidivierenden Mittelohrentzündung ist, so gilt diese Aussage wegen ähnlicher Erregerverteilung auch für den Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.

Die Konzentration von Penicillin G im untersuchten Weichteilgewebe beträgt nach intravenöser Verabreichung von 1 Mega IE im ungünstigsten Fall noch 0,50 mcg/g und erreicht mit 9,08 mcg/g den höchsten Wert des betreffenden Patienten-Kollektivs. Die Konzentrationen zum Zeitpunkt der TE liegen damit ca. 25-450fach höher als die MHK-Werte von Streptokokken, nicht β -Laktamase bildenden Staphylokokken und Pneumokokken. Eine bakterizide Wirkung auf die genannten Erreger ist mit diesen Konzentrationen zu erreichen (WALTER und HEILMEYER, 1969). Aufgrund dieser Ergebnisse kann die von WEGMANN (1972) vorgeschlagene Dosierung von 1 Mega IE Penicillin G pro Tag beim Verdacht einer Streptokokken-Angina als ausreichend angesehen werden.

Bei Infektionen im HNO-Bereich und zum Teil auch bei bronchopulmonalen Infektionen muß neben den vorherrschenden gram-

positiven Keimen auch mit der Zunahme von resistenten Staphylokokken und gramnegativen Keimen gerechnet werden (MÖSSNER, 1971).

Das Vorkommen dieser Erreger auch in der zahnärztlichen Praxis veranlaßt den Einsatz von Breitband- und Spezialantibiotika.

Mit dem halbsynthetischen Breitbandpenicillin Ampicillin werden nach einmaliger Gabe von 500 mg intravenös Gewebekonzentrationen erreicht, die im Mittel nur 26% des zugehörigen Serumspiegels betragen. Auch die absoluten Konzentrationen liegen zum Zeitpunkt der TE mit Werten von 0,47 mcg/g bis 3,12 mcg/g unter den minimalen Hemmkonzentrationen wichtiger gramnegativer Erreger, die damit praktisch nicht zu erreichen sind. Aus diesem Grund scheint es erforderlich zu sein, die beschriebene Einzeldosis zu verdoppeln, um die Wirksamkeit des Ampicillins im gramnegativen Sektor bei kieferchirurgischen Indikationen therapeutisch zu bewerten.

Im grampositiven Bereich können mit Ampicillin im untersuchten Gewebe zwar die Enterokokken erfaßt werden, weitere wesentliche Verbesserungen gegenüber Penicillin G sind jedoch nicht festzustellen, da auch die MHK-Werte grampositiver Erreger höher liegen.

Die hohen Lincomycin-Gewebekonzentrationen in den Tonsillen ermöglichen eine Therapie von Staphylokokkeninfektionen in diesem Bereich, unabhängig von der β -Laktamase-Bildung Penicillin-resistenter Stämme.

Die absoluten Gewebekonzentrationen übertreffen mit 9,52 mcg/g bis 23,26 mcg/g nach Injektion von 600 mg Lincomycin intravenös die MHK-Werte für Staphylokokken um das 12 - 30fache.

Im Verhältnis zu den minimalen Hemmkonzentrationen der Streptokokken und Pneumokokken liegen die absoluten Konzentrationen zum Zeitpunkt der TE ca. 250 - 600fach höher und lassen damit einen bakteriziden Effekt erwarten (WALTER und HEILMEYER, 1969).

Im Vergleich zu den übrigen untersuchten Antibiotika erreicht Lincomycin in den Tonsillen mit 87% den höchsten prozentualen Anteil

der gleichzeitig ermittelten Serumkonzentrationen.

Die Bedeutung eines Antibiotika-Gewebespiegels wird nicht nur durch die Infektionsprophylaxe bei der Verwendung von Fremdmaterialie in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie hervorgehoben, sondern auch durch die Notwendigkeit prophylaktischer Antibiotika-Gaben bei Gelenkersatzoperationen und in der kardiovaskulären Chirurgie (BUCHHOLZ, 1973; SCHLOSSER et al., 1973). Aber auch die Verhütung einer Streptokokken-Sepsis, die sich im Rahmen einer Tonsillitis oder eines Kieferempyems entwickeln kann (STILLE, 1972), erfordern ausreichende Gewebespiegel.

Nach den bisherigen Untersuchungen kann deshalb kaum ein Zweifel daran bestehen, daß der Wert eines Antibiotikums wesentlich daran zu messen ist, ob es am Ort der Infektion in wirksamer Menge nachgewiesen werden kann. Trotz vorliegender Einzelbefunde sind wegen der Bedeutung therapeutisch realisierbarer Antibiotika-Gewebespiegel weitere tierexperimentelle und klinische Studien zur Klärung der zahlreichen, noch offenen Fragen notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zur Ermittlung der Gewebegängigkeit von Antibiotika, besonders in Weichteilen der Mundhöhle, wurde je fünf zur Tonsillektomie (TE) vorgesehenen Patienten vor der Operation Penicillin G, Ampicillin oder Lincomycin intravenös injiziert.
2. In Tonsillen und Serum wurde durch 183 Einzelbestimmungen die Konzentration der einzelnen Substanzen im Agar-Diffusionsverfahren bestimmt.
3. Die Ergebnisse wurden durch grafische Darstellung der Gewebe- und Serumspiegel und durch die Errechnung der Verteilungsquotienten (VQ) zwischen Gewebe und Serum miteinander verglichen. Zur Beurteilung für therapeutische Zwecke wurden die absoluten Gewebespiegel in Abhängigkeit von der Zeit den Werten der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der häufigsten grampositiven Erreger gegenübergestellt.
4. Es konnten in den Tonsillen der behandelten Patienten für Penicillin G Gewebespiegel nachgewiesen werden, die im Mittel 43%, für Ampicillin 26% und für Lincomycin 87% der Serumkonzentration erreichten.
5. Die Abhängigkeit des Gewebespiegels von der Höhe des Serumspiegels konnte durch Zeichen-Test (Sign-Test) und Regressionsanalyse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1% für Penicillin G und Ampicillin gesichert werden. Der Regressionskoeffizient für Lincomycin war statistisch nicht abzusichern.
6. Anhand des Schrifttums wurden Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Antibiotika diskutiert und die Resultate der eigenen Untersuchung mit den Angaben anderer Autoren verglichen.

6. LITERATUR

- ACRED, P., D. M. BROWN, B. F. CLARK, L. MIZEN: The distribution of antibacterial agents between plasma and lymph in the dog. Brit. J. Pharmacol. 39, 439 (1970)
- AUHAGEN, E., Ch. GLOXHUBER, G. HECHT, Th. KNOTT, E. RAUENBUSCH, J. SCHAWARTZ, J. SCHMID, W. SCHOLTAN, A.M. WALTER: Propicillin-Baycillin. Arzneimittel-Forsch. 12, 751 (1962a)
- AUHAGEN, E., Ch. GLOXHUBER, G. HECHT, Th. KNOTT, H. OTTEN, E. RAUENBUSCH, J. SCHMID, W. SCHOLTAN, A. M. WALTER: Oxacillin-Stapenor, ein penicillinasefestes Oralpenicillin. Arzneimittel-Forsch. 12, 781 (1962b)
- AUHAGEN, E., Ch. GLOXHUBER, G. HECHT, Th. KNOTT, H. OTTEN, E. RAUENBUSCH, K. H. RISSE, J. SCHMID, W. SCHOLTAN, A. M. WALTER: Ampicillin-Binotal ein Breit-spektrum-Penicillin. Arzneimittel-Forsch. 12, 791 (1962c)
- AYLIFFE, G.A.J., A. DAVIES: Ampicillin in human bile. Brit. J. Pharmacol. 24, 189 (1965)
- BELL, S.M., D.D. SMITH: Resistance of pseudomonas aeruginosa to carbenicillin. Lancet I, 753 (1969)
- BLAHOVA, O., J. DVASTIK: Antibiotica in der Therapie der rezidivierenden akuten Mittelohrentzündung bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren. Z. Laryng. Rhinol. 52, 802 (1972)

- BOENNINGHAUS, H. G.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
- BORM, D., P. JIPP: Chirurgische Infektionen. Th. Knauers Nachf., München-Zürich (1963)
- BRASS, H., R. HEINTZ: Antibiotikadosierung bei Niereninsuffizienz. Dtsch. med.Wschr. 93, 177 (1968)
- BRAY, R. E., R. W. BOE, W. L. JOHNSON: Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 938 (1966)
- BROWN, D. M., P. ACRED: „Penbritin“ — a new broad-spectrum antibiotic. Preliminary pharmacology and chemotherapy. Brit. med. J. II, 197 (1961)
- BROWN, D. M.: Tissue distribution of penicillins. Postgrad. med. J. 40, Suppl. 31 (1964)
- BRUMFITT, W., D. A. LEIGH, A. PERCIVAL, J. D. WILLIAMS: An assessment of ampicillin in the treatment of urinary tract infection. Postgrad. med. J. 40, Suppl. 55 (1964)
- BUCHHOLZ, H. W.: Die tiefe Infektion, ein zentrales Problem der Gelenkersatzoperationen. Mat. Med. Nordm. 25, 1 (1973)
- BURNETT, J., R. SUTHERLAND: Procedures for assay of carbenicillin in body fluids. Appl. Microbiol. 19, 264 (1970)

- CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (1969)
- CRONE-MÜNZEBROCK, A.
G. NABERT-BOCK:
Gewebspiegel-Untersuchungen bei klinischer Therapie mit hohen Gaben von Penicillin G.
Med. Welt, 700 (1964)
- DAIKOS, G.K., P. KONTOMICHA-
LOU, A. PARADELIS:
Erfahrungen mit neuen halbsynthetischen Penicillinen: Methicillin, Oxacillin, Ampicillin.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1678 (1963)
- FRITSCHKE, D., A. SCHULZ-
STÜBNER:
Die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen
Dtsch. med. Wschr. 97, 1963 (1972)
- GABKA, J.:
Die antibakterielle Wirksamkeit des Lincomycin bei Erkrankungen im Kiefer-Gesichtsbereich.
Arzneimittel-Forsch. 18, 1453 (1968)
- GABKA, J.:
Bakteriologische Untersuchungen über die Wirksamkeit des Kelfizin im Kiefer-Gesichtsbereich.
Atti Convegni Farmitalia. Symposium Internazionale sulla sulfametopirazina, Milano, Pag. 282 (1969a)
- GABKA, J.:
Die Bedeutung der sogenannten Sulfonamid-„Renaissance“ für die Zahnheilkunde.
Zahnärztl. Welt 78, 467 (1969b)

- GABKA, J.:
Bakteriologisches Wirkungsspektrum des Carbenicillin bei entzündlichen Prozessen im Kiefer-Gesichts-Bereich. Med. Mschr. 24,416 (1970)
- GABKA, J., H. HARNISCH:
Operationskurs für Zahnmediziner. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
- GEIGY, J.R.:
Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen. J.R. Geigy A.G., Pharma, Basel, 7. Auflage (1968)
- HEINTZ, R., H. BRASS:
Nebenwirkungen der Therapie bei Niereninsuffizienz. Therapiewoche 18,574 (1968)
- HELWIG, H.:
Meningitistherapie beim Kind. Therapiewoche 21,113 (1971)
- HIERHOLZER, G., H. KNOTHE, J. REHN, F. KOCH:
Fusidinsäure-Konzentrationen in chronisch entzündetem Gewebe. Untersuchungen zur chronischen posttraumatischen Osteomyelitis. Arzneimittel-Forsch. 16,1549 (1966)
- HIRSCH, H.A.:
Antibiotikabehandlung in der Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. 111,32 (1969)
- HÖFFLER, D., F. SCHELER:
Klinische Erfahrungen in der Behandlung von Harnwegserkrankungen mit Ampicillin. Med. Welt, 1126 (1963)

- HÖFFLER, D., I. STEGEMANN,
F. SCHELER:
Ampicillin-Spiegel in Serum
und Harn bei eingeschränkter
Nierenfunktion.
Dtsch.med.Wschr. 91,206
(1966)
- HÖFFLER, D.:
Antibakterielle Therapie bei
Niereninsuffizienz.
Habilitationsschrift, Mainz
(1969)
- HÖFFLER, D., K. NEBE, E.O.
WIETHOFF:
Untersuchungen über die Re-
sorption einer Kombination
von Erythromycin und Brom-
hexinhydrochlorid.
Arzneimittel-Forsch. 22,97
(1972)
- KAPLAN, K., W.H. CHEW,
L. WEINSTEIN:
Microbiological, pharmaco-
logical and clinical studies of
lincomycin.
Amer. J. med. Sci. 250,137
(1965)
- KESSLER, H. J., P. NAUMANN
J. KEMPF:
Lincomycin serum and bone
levels in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 30,627
(1967)
- KIENITZ, M.:
Ampicillin, ein neues Breit-
spektrum-Penicillin. Empfind-
lichkeitstestungen und Blut-
spiegeluntersuchungen.
Arzneimittel-Forsch. 12,801
(1962)
- KLOSE, F., H. KNOTHE:
Sanierung von Salmonellen-
dauerausscheidern.
Dtsch. med. Wschr. 92,1977
(1967)

- KNUDSEN, E.T., G.N.
ROLINSON, S. STEVENS:
Absorption and excretion of
„Penbritin“.
Brit.med. J. II, 198 (1961)
- KUEMMERLE, H.P.,
H. CONTZEN:
Experimentelle Studie zum
Verteilungsproblem der Anti-
biotika (Tetrazyklinderivate)
und neuerer Sulfonamide im
pathologisch-veränderten Ge-
webe des Menschen.
Chemotherapia (Basel)
4, 535 (1962)
- LINDNER, A., B. RUDAS,
K.H. SPITZY:
Die Konzentration verschiede-
ner Penicilline (G, V, MV und
Celbenin) im Blut und Wund-
gewebe.
Arzneimittel-Forsch. 12, 170
(1962)
- LINZENMEIER, G., P. SCHÄFER,
H. VOLK, M. GATOS:
Bestimmung der Konzentration
von Lincomycin in chronisch
entzündetem Knochen- und
Weichteilgewebe des Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 18, 204
(1968)
- LYNN, B.:
Pharmaceutical aspects of semi-
synthetic penicillins.
J.hosp.Pharm. 28, 71 (1970)
- LYNN, B.:
Recent work on parenteral
penicillins.
J. hosp. Pharm. 29, 183 (1971)
- LYNN. B.:
Recent developments in anti-
biotics.
Chem. and Drugg. 203, 282,
284, 287, 314 (1972)

- LYNN, B.:
Benzylpenicillin, saline and Alevaire: a study.
Pharm. J. 210,19 (1973)
- MacAULAY, M.A., M. ABOUSABE, D. CHARLES:
Placental transfer of ampicillin.
Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 943 (1966)
- MARGET, W., P. TOSBERG:
Über einige therapeutisch wichtige neue halbsynthetische Penicillinverbindungen.
Ärztl.Forsch. 17,605 (1963)
- MARGET, W., M. KIENITZ:
Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
- MARSHALL, J.D., J.G. STRAWITZ:
A comparison of antibiotic concentrations in plasma and muscle.
Amer. J. Surg. 94,482 (1957)
- McCALL, C.E., N.H. STEIGBIGEL, M. FINLAND:
Lincomycin: activity in vitro and excretion in normal young men.
Amer. J. med. Sci. 254,144 (1967)
- MEYTHALER, F., O. ELL:
Klinische Erfahrungen mit dem halbsynthetischen Penicillin-Ampizillin.
Med. Klin. 58,1265 (1963)
- MÖSSNER, G., F. WÖHLER, H. MAURER, W. OTTE:
Untersuchungen über die Serum- und Gewebespiegel sowie die Eiweißbindung von Demethylchlortetracyclin.
Arzneimittel-Forsch. 15,75 (1965)

- MÖSSNER, G.:
Indikationen und Kontraindikationen einer modernen Antibiotikatherapie. Therapiewoche 21,222 (1971)
- NAUMANN, P.:
Neue Penicilline. Eigenschaften, Indikationen und Grundelemente der therapeutischen Anwendung. Dtsch. med. Wschr. 88,165 (1963)
- NAUMANN, P., B. KEMPF:
Dicloxacillin, ein neues, säurestabiles und Penicillinasefestes Oralpenicillin. Arzneimittel-Forsch. 15,139 (1965a)
- NAUMANN, P.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin. Dtsch. med. Wschr. 90,1085 (1965b)
- NAUMANN, P., R. HUBMANN:
Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen. Übersichtsreferat zum gegenwärtigen Stand (in Fortsetzung der jährlichen Zusammenstellung). Urologe 7,16 (1968)
- NAUMANN, P.:
Chemotherapie und ihre mikrobiologischen Grundlagen im Wandel der Zeit. Therapiewoche 21,93 (1971)
- NISHIDA, M., Y. MINE, S. KUWAHARA:
Synergistic activity of ampicillin and cloxacillin. Protective effect of cloxacillin on enzyma-

- tic degradation of ampicillin by penicillinase, and therapeutic activity of mixtures of ampicillin and cloxacillin. J. Antibiot. (Tokyo) 22,144 (1969)
- PLEMPEL, M.: Neue Antibiotika-Beurteilungsgrundlagen und systematische Einordnung. Pharm. Ztg., 633 (1970)
- PLEMPEL, M.: Chemotherapie aus molekularbiologischer Sicht. Therapiewoche 21,101 (1971)
- RITZERFELD, W.: Zur gegenwärtigen Resistenzlage pathogener Mikroorganismen. Münch. med. Wschr. 104,132 (1962)
- ROLINSON, G.N., S. STEVENS: Microbiological studies on a now broad-spectrum penicillin, „Penbritin“. Brit. med. J. II,191 (1961)
- ROLINSON, G.N.: The significance of protein binding of antibiotics in vitro and in vivo. In „Recent advances in medical microbiology“ (A.P. Waterson, ed.), Churchill, London. Ch. 7,254 (1967)
- ROLINSON, G.N., R. SUTHERLAND: Semisynthetic penicillins. Advances in Pharmacology and Chemotherapy 11,151 (1973)
- SCHAAL, K.P., D. RÜTTEN: Zur Resistenz der Enterokokken gegen Penizilline, Cephalosporine und klassische Breitbandantibiotika. Med. Welt 24,402 (1973)

- SCHACH von WITTENAU, M.,
C.S. DELAHUNT: The distribution of tetracyclines in tissues of dogs after repeated oral administration. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 152, 164 (1966)
- SCHETTLER, G.: Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, Band I (1972)
- SCHLOSSER, V., H. HARTUNG,
G. FEYERABEND, G. SPILLNER: Untersuchungen zur Frage der prophylaktischen Antibiotikalanwendung in der kardiovaskulären Chirurgie. *Zbl. Chir.* 98, 977 (1973)
- SCHOLTAN, W., J. SCHMID: Die Bindung der Penicilline an die Eiweißkörper des Serums und des Gewebes. *Arzneimittel-Forsch.* 12, 741 (1962)
- SEELIGER, H.P.R., U. LAYMANN,
H. FINGER: Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit von Ampicillin auf *Listeria monocytogenes*. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 1095 (1967)
- SIEGENTHALER, W.,
G. SIEGENTHALER, D. BECK,
P. WEIDMANN: Heutiger Stand der Antibiotikatherapie beim Erwachsenen. *Ärztl. Prax.* 22, 155, 171, 250, 320 (1970)
- SIMON, C., W. STILLE Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1970)

SIMON, C., J. VOCK,
V. MALERCZYK:

Zur Blutspiegelkinetik bei
hochdosierter parenteraler
Penicillin-G-Therapie.
Dtsch.med. Wschr. 96, 1393
(1971)

SPITTEL, J.A., W.J. MARTIN,
F.R. HEILMANN, J. M. JANES,
R. M. SHICK:

Concentration of penicillin
in ischemic tissue after intra-
muscular injection.
J. Lab. clin. Med. 54, 599
(1959)

SPITZY, K.H.:

Verteilungsprobleme der
Penicilline.
Arzneimittel-Forsch. 12, 172
(1962)

STEWART, G.T., H.M.T. COLES,
H.H. NIXON, R.J. HOLT:

„Penbritin“: An oral penicil-
lin with broad-spectrum
activity.
Brit.med. J. II, 200 (1961)

STILLE, W.:

Hochdosierte Ampicillin-Thera-
pie (10g täglich).
Med. Welt 18, 1111 (1967)

STILLE, W.:

Septikämie. Problematik,
Klinik und Therapie.
Verlag Rheindruck Boppard
(1972)

STREICHER, H.J.:

Antibiotika beim chirurgi-
schen Patienten.
Bruns' Beitr. klin. Chir.
217, 97 (1969)

SUTHERLAND, R.:

Microbiological assay of peni-
cillins in body fluids.
Department of Microbiology,
Beecham Research Labora-
tories (1968)

- TOSUNER, S.: Hochdosierte Penicillin-Therapie bei Harnwegsinfektionen. Med. Welt 18,2590 (1967)
- TRUSS, F., G. NABERT-BOCK, F. GRABNER, K.P. BIERLICH: Penicillin-G-Verteilung in erkranktem Nierengewebe. Med. Welt 22,1483 (1971)
- WALTER, A.M., L. HEILMEYER: Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (1969)
- WEGMANN, T.: Therapie der akuten respiratorischen Infekte. Dtsch.med.Wschr. 97,18 (1972)
- WEINGÄRTNER, L.: Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung verschiedener Penicillinzubereitungen unter besonderer Berücksichtigung der Gewebespiegel. Zugleich ein Beitrag zur Frage der gegensätzlichen Beeinflussung von Vitamin C und Penicillin. Ärztl. Forsch. 8,285 (1954)
- WEINGÄRTNER, L., S. ORTEL: Zur Behandlung der Listeriose mit Ampicillin. Dtsch.med.Wschr. 92,1098 (1967)
- WEINGÄRTNER, L., R. PATSCH, W. WEIGEL, R. MÜLLER: Ampicillin — ein halbsynthetisches Penicillin — in Schwangerschaft, Neu- und Frühgeborenenperiode. Mschr.Kinderheilk. 116,63 (1968)

- WEINGÄRTNER, L.:
Perinatale Therapie unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Probleme.
Therapiewoche 21,130 (1971)
- WEINSTEIN, L., G.K. DAIKOS, T.S. PERRIN:
Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of penicillin.
J. Lab.clin.Med. 38,712 (1951)
- WERNER, M., V. RUPPERT:
Praktische Allergie-Diagnostik. Methoden des direkten Allergennachweises.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- WÖHLER, F., L. SPECKMANN:
Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel neuer Sulfonamide.
Arzneimittel-Forsch. 10,859 (1960)
- WYSOCKI, S., K.H. WALLHÄUSER:
Lincomycin bei Knocheninfektionen. Gewebespiegelbestimmungen beim Menschen.
Chirurg 41,38 (1970)
- WYSOCKI, S.:
Gewebespiegel verschiedener Antibiotika beim Menschen. Habilitationsschrift, Heidelberg (1970)
- ZYLKA, W., M. CHRISTNER, H. MOERS:
Klinische Erfahrungen mit Ampicillin, einem neuen oralen Breitbandpenicillin.
Arzneimittel-Forsch. 12,803 (1962)

Anhang

<u>Allgemeine Chirurgie:</u>	Strepto- kokken	Staphylo- kokken	Entero- kokken	gramneg. Erreger
RITZERFELD (1962)	100	341	142	800
BORM, JIPP (1963)	100	1211	4	722
<u>Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie:</u>	Strepto- kokken	Staphylo- kokken	Pneumo- kokken	andere Erreger
GABKA (1970)	100	34	54	28

Tab. 9: Verhältnis der pathogenen Mikroorganismen, bezogen auf 100 Streptokokkenstämme in der allgemeinen und in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (modifiziert nach GABKA)

<u>Keimart</u>	<u>MHK (mcg/ml)</u>
Staphylococcus aureus	0,02
Staphylococcus aureus (Penicillinase- produzierend)	R
Streptococcus pyogenes	0,01
Streptococcus pneumoniae	0,02
Streptococcus faecalis	2,5
Clostridium welchii	0,05
Neisseria gonorrhoeae	0,01
Neisseria meningitidis	0,02
Escherichia coli i)	50
Salmonella typhi	5,0
Shigella sonnei i)	50
Proteus mirabilis i)	5,0
Proteus (Indol-positiv) i)	R
Klebsiella aerogenes	250
Enterobacter species i)	R
Pseudomonas aeruginosa i)	R

Tab. 10: Wirkungsintensität von Penicillin G
(nach ROLINSON und SUTHERLAND, 1973)

Zeichenerklärung:

- i) = Resistente Stämme wurden gefunden
 MHK = Minimale Hemmkonzentration
 R = MHK über 250 mcg/ml

<u>Keimart</u>	<u>MHK (mcg/ml)</u>
Staphylococcus aureus	0,05
Staphylococcus aureus (Penicillinase- produzierend)	R
Streptococcus pyogenes	0,02
Streptococcus pneumoniae	0,05
Streptococcus faecalis	1,25
Clostridium welchii	0,05
Neisseria gonorrhoeae	0,02
Neisseria meningitidis	0,02
Haemophilus influenzae	0,25
Escherichia coli i)	5,0
Salmonella typhi	0,5
Shigella sonnei i)	2,5
Proteus mirabilis i)	1,25
Proteus (Indol-positiv) i)	250
Klebsiella aerogenes	250
Enterobacter species i)	250
Pseudomonas aeruginosa i)	R

Tab. 11: Wirkungsintensität von Ampicillin
(nach ROLINSON und SUTHERLAND, 1973)

Zeichenerklärung:

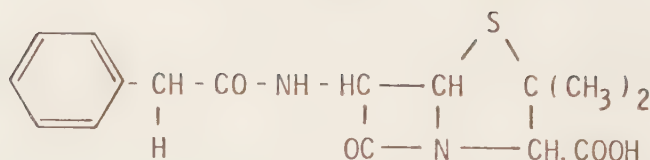
- i) = Resistente Stämme wurden gefunden
 MHK = Minimale Hemmkonzentration
 R = MHK über 250 mcg/ml

<u>Keimart</u>	<u>MHK (mcg/ml)</u> Mittelwerte
Diplococcus pneumoniae	0,04
β-hämolytische Streptokokken, Gruppe A	0,04
β-hämolytische Streptokokken, Gruppe B	0,19
Streptococcus viridans	0,09
Staphylococcus aureus	0,78
Enterokokken	50
Haemophilus influenzae	12,5
Neisseria gonorrhoeae	12,5

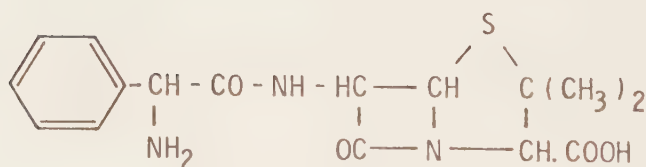
Tabl. 12: Wirkungsintensität von Lincomycin
(nach McCALL, STEIGBIGEL und FINLAND, 1967)

Zeichenerklärung:

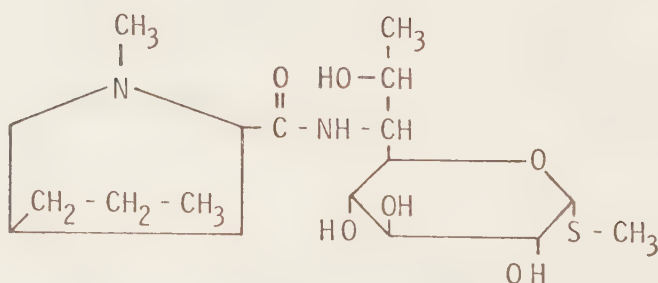
MHK = Minimale Hemmkonzentration



Benzylpenicillin (Penicillin G)



Ampicillin



Lincomycin

Tab. 13: Chemische Struktur von Penicillin G, Ampicillin (nach LYNN, 1972) und Lincomycin (nach WALTER und HEILMEYER, 1969)

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Joachim G a b k a danke
ich herzlich für die Überlassung des Themas und die zahlreichen
Ratschläge und Anregungen, die für die Durchführung und Ab-
fassung der Arbeit wertvolle Hilfe bedeuteten.

Lebenslauf

Am 6.10.1940 wurde ich, Werner Platz, als Sohn des Kaufmanns Emil Platz und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Schaelicke, in Berlin geboren.

Die Grundschule besuchte ich bis zur 6., die Oberschule des Wiss. Zweiges bis zur 10. Klasse (Mittlere Reife).

1957 begann ich eine Ausbildung zum Drogisten, die ich 1960 mit der Drogistenprüfung (einschließlich Giftprüfung) abschloß. Anschließend ging ich in die pharmazeutische Industrie. Nach einer Ausbildung zum Pharma-Assistenten (Abschlußprüfung 1964) war ich als wiss. Mitarbeiter tätig.

1967 legte ich am Wiss. Landesprüfungsamt Berlin die Begabtenprüfung ab (Hochschulberechtigung). Im Wintersemester 1967/68 begann ich ein Studium der Human-Medizin an der Freien Universität Berlin. An der Freien Universität habe ich 12 Semester Medizin studiert und 1974 das Staatsexamen abgelegt.

Werner Platz

